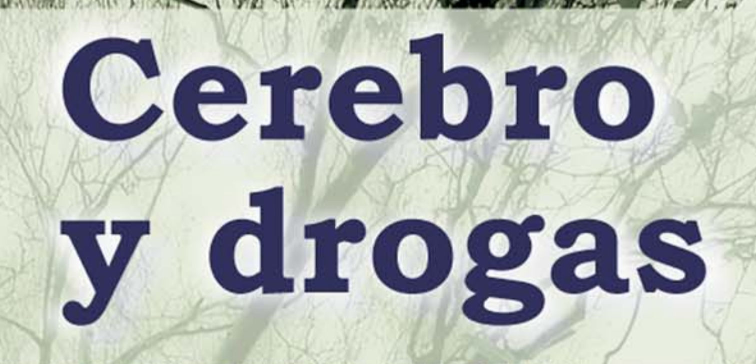


Cerebro y drogas

Andrés Antonio González Garrido
Esmeralda Matute



Cerebro y Drogas





Editorial El Manual Moderno, S. A. de C.V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/15
Bogotá, D.C.



Cerebro y Drogas

Dr. en C. Andrés Antonio González Garrido
Laboratorio Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurociencias,
CUCBA, Universidad de Guadalajara.

Dra. en C. Esmeralda Matute
Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística,
Instituto de Neurociencias, CUCBA;
Departamento de Estudios en Educación,
CUCSH, Universidad de Guadalajara

Editor Responsable:
Lic. Santiago Viveros Fuentes
Editorial El Manual Moderno



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 Col. Hipódromo, C.P. 06100 México, D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC



Para mayor información en:
- Catálogo de producto
- Novedades
- Pruebas psicológicas en línea y más

www.manualmoderno.com

Cerebro y Drogas

ISBN: 978-607-448-333-8
ISBN: 978-607-448-334-5 versión electrónica

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39



Cerebro y drogas / Andrés Antonio González Garrido… [y otros]. -- 1ª edición. -- México : Editorial El Manual Moderno, 2013.
xiv, 196 páginas : ilustraciones ; 23 cm.

Incluye índice
ISBN 978-607-448-333-8
ISBN 978-607-448-334-5 (versión electrónica)

1. Cerebro – Efecto de los medicamentos en. 2. Abuso de sustancias en el embarazo. 3. Feto – Efecto de los medicamentos en. 4. Daño cerebral. I. González Garrido, Andrés Antonio. II. título.

616.686-scdd21 Biblioteca Nacional de México

Director editorial y de producción:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
Lic. Vanessa Berenice Torres Rodríguez

Diseño de portada:
LCS Adriana Durán Arce



Contenido



Colaboradores

Dra. en C. Claudia del Carmen Amezcua Gutiérrez (Capítulo 8)
Laboratorio Neurofisiología de la Conducta Reproductiva, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
camezcu@cencar.udg.mx

Dra. en C. Eliana Barrios de Tomasi (Capítulo 2)
Laboratorio Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
elianaba@hotmail.com

Mtro. en C. Mario Humberto Buenrostro Jáuregui (Capítulo 2)
Doctor en Ciencia del Comportamiento, Orientación Neurociencia, Instituto de Neurociencias, CUCBA.
mario_sec@hotmail.com

Dr. en C. Octavio Campollo Rivas (Capítulo 1 y 9)
Servicio de Biología Molecular, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
renacemorgan@hotmail.com

Mtra. en C. Paola Margarita Flores Ocampo (Capítulo 10)
Maestría en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
windy.days@hotmail.com

Dra. en C. Fabiola Reveca Gómez Velázquez (Capítulo 6)
Laboratorio Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
fabiolargomez@gmail.com

Dr. en C. Andrés Antonio González Garrido (Capítulo 6 y 9)
Laboratorio Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. gonzalezgarrido@gmail.com

Mtra. en C. Ma. Ángeles Guerrero Álvarez (Capítulo 10)
Maestría en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia.Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
maestraangeles@hotmail.com

Dr. en C. Miguel Ángel Guevara Pérez (Capítulo 8)
Laboratorio Correlación Electroencefalográfica y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
mguevara@cencar.udg.mx

Dr. en C. José Alfonso Gutiérrez Padilla (Capítulo 5)
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Servicio de Neonatología, Antiguo Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde".
josgutpa@cucs.udg.mx

Dra. Marisela Hernández González (Capítulo 8)
Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta Reproductiva, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. mariselh@cencar.udg.mx

Dra. en C. Olga Inozemtseva (Capítulo 3 y 4)
Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística, Instituto de Neurociencias, CUCBA; Departamento de Estudios en Educación, CUCSH.
oinozem@yahoo.com

Mtra. en C. Graciela Jiménez Almaraz (Capítulo 5)
Maestría en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
sheilalmaraz@hotmail.com

Dr. en C. Jorge Juárez González (Capítulo 2 y 10)
Laboratorio Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
jjuarez@cencar.udg.mx

Dr. en C. Félix Héctor Martínez Sánchez (Capítulo 7)
Laboratorio Procesos Básicos en Conducta Animal y Humana, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
hectorm@cencar.udg.mx

Dra. Esmeralda Matute (Capítulo 3 y 4)
Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística, Instituto de Neurociencias, CUCBA; Departamento de Estudios en Educación, CUCSH, Universidad de Guadalajara.
ematute@cencar.udg.mx

Mtra. en C. Patricia del Carmen Muñoz Villegas (Capítulo 2)
Doctorado en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
patriciamuv@gmail.com

Mtra. en C. Jeanette Peña Díaz Cortés (Capítulo 4)
Maestría en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
jeanettep44@hotmail.com

Dra. en C. Julieta Ramos Loyo (Capítulo 11)
Laboratorio Psicofisiología de Procesos Cognitivos y Emocionales, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
jramos@cencar.udg.mx

Dr. en C. Luis Miguel Sánchez Loyo (Capítulo 11)
Departamento de Neurociencias, CUCS, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada.
sanchezloyo@yahoo.com.mx

Dra. en C. Araceli Sanz Martin (Capítulo 8)
Laboratorio de Neurofisiología de la Memoria, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara.
aracelisanz@yahoo.com

Prefacio

El panorama reflejado por el Informe Mundial sobre las Drogas 2010 de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito (UNODC; por sus siglas en inglés) es verdaderamente desolador. El consumo mundial de estupefacientes no disminuye a pesar de todos los esfuerzos y recursos internacionales y locales empleados para detenerlo; parece avanzar y readaptarse, evolucionando según el clásico patrón de oferta-consumo y libre competencia entre productos.

A partir de este informe se pueden concluir algunos hechos: aunque ha disminuido el cultivo de drogas en Afganistán (región esencial para el denominado "circuito del opio") y los países andinos (fuente principal de coca y derivados), además de producirse una estabilidad relativa en el consumo de países desarrollados, se está incrementando de forma alarmante el consumo de drogas en países en desarrollo, aumentando sobretodo el uso de estimulantes de tipo anfetamínico (ETA) y de medicamentos de venta con receta en todo el mundo. Además, lo anterior se encuentra acompañado por el aumento de consumo de alcohol y la disminución de la edad de inicio en este consumo.

Por lo anterior, las políticas públicas implementadas hasta el momento han resultado insuficientes y/o mal dirigidas tanto en su objetivo de disminuir el crecimiento del problema, como en el de minimizar su impacto sobre la población consumidora y los grupos de riesgo. Pero ¿cómo entender mejor lo que se requiere hacer como sociedad para detener el apetito por el consumo de drogas, sin profundizar en el efecto de las mismas sobre el ser humano?

El presente texto intenta un acercamiento multidisciplinario sobre este tema, incluyendo una revisión tanto de aspectos de tipo epidemiológico como clínicos, abarcando perfiles neuropsicológicos involucrados, efectos deletéreos sobre el feto del consumo materno de drogas durante el embarazo, la exploración conductual, imagenológica y electrofisiológica del sistema nervioso central ante las drogas de abuso, e incluso hallazgos experimentales específicos, destinados a comprender mejor el impacto a corto, mediano y largo plazo del consumo de drogas.

El texto inicia con un capítulo en el que el Dr. Octavio Campollo sintetiza una revisión acerca de la epidemiología global y nacional del consumo de drogas de abuso, permitiéndonos conocer más a fondo el patrón de consumo en México y su distribución regional, así como elementos relacionados con la asociación entre el tráfico de drogas y la seguridad y estabilidad social y política.

A continuación, un grupo de autores encabezado por los Dres. Jorge Juárez y Eliana Barrios procede a discutir el concepto de adicción, detallando los mecanismos neurobiológicos que sustentan las adicciones. En este interesante capítulo, se realiza una distinción

entre la adicción de tipo farmacológico y sus sustratos neurobioquímicos de los diversos tipos de "adicción conductual", aportando además una descripción detallada de las características de cada uno de los subtipos más frecuentes y sus principales rasgos clínicos.

Con estas bases, el lector puede inferir que el desarrollo de una conducta adictiva depende de la interacción compleja de una serie de variables genéticas y ambientales, donde el estado de las funciones cognitivas y en particular de las funciones ejecutivas, podría jugar un importante papel en el establecimiento y manutención de la conducta adictiva. Esta relevante interacción y los conceptos asociados son discutidos de manera extensa en el capítulo presentado por las Dras. Olga Inozemtseva y Esmeralda Matute, quienes además aportan evidencia experimental sobre el comportamiento del las funciones ejecutivas en distintas adicciones, incluyendo un apartado dedicado a las alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso en sujetos ludópatas, adicción cuyo impacto social se ha incrementado dramáticamente en México en los últimos años.

Estas mismas autoras, en conjunto con la Mtra. Jeanette Peña, tratan en el capítulo siguiente el impacto de la exposición alcohólica prenatal sobre el neurodesarrollo, la cognición y la conducta. En este capítulo se describen detalladamente los efectos clínicos del consumo de alcohol prenatal y síndromes asociados a esta condición; por ejemplo el síndrome alcohólico fetal (SAF) y trastornos del neurodesarrollo relacionados. La exposición de los distintos hallazgos en la literatura, así como evidencia procedente de estudios propios parece sugerir que las alteraciones cognitivas asociadas con la exposición temprana al alcohol pueden ser generalizadas o específicas, comprendiendo un amplio rango de afectación neuropsicológica, que incluye problemas en la adaptación social y la conducta de los sujetos expuestos.

En el siguiente capítulo, el Dr. Alfonso Gutiérrez y la Mtra. Graciela Jiménez abordan la problemática de aquellas mujeres que consumen drogas durante el embarazo, lo que representa un extraordinario desafío para cualquier sistema nacional de salud en la actualidad. En este capítulo se revisan las entidades clínicas resultantes de la exposición prenatal a drogas, así como las principales causas y determinantes de este problema, tanto desde el punto de vista epidemiológico, como desde la observación y exploración clínicas, haciendo particular énfasis en un grupo de medidas que contribuirían a disminuir el impacto social y económico de este problema.

Continuando en esta línea de exposición, resulta imperativo reflexionar acerca de que la creciente exposición prenatal a drogas se ha revelado como determinante natural de una probable afectación en el desarrollo cerebral fetal, con las implicaciones que esto tendría para el aprendizaje y adaptación familiar y social del niño expuesto intraútero a drogas de abuso. En este sentido, son pocas las herramientas aún desarrolladas para determinar de forma temprana una alteración del sistema nervioso central (SNC), lo que permitiría una intervención temprana mejor dirigida a las áreas afectadas. Los Dres. Andrés González-Garrido y Fabiola Gómez discuten el problema de la detección precoz de las alteraciones del neurodesarrollo en un capítulo que revisa las técnicas disponibles, exponiendo algunos hallazgos experimentales propios.

Una de las áreas de investigación que ha tenido mayor auge en las últimas décadas es la que estudia las relaciones entre nutrición y conducta humana. La promoción de patrones de "belleza" determinados por tendencias o modas de consumo, así como la difusión indiscriminada de promesas de "cambios corporales" emergentes con productos cuasimágicos constituyen parte de nuestra actualidad personal y social. Considerando la im-

portancia y actualidad de este tema, el Dr. Héctor Martínez lo revisa extensamente en el siguiente capítulo, discutiendo adicionalmente los cambios fisiológicos que sustentan la conducta alimentaria y la homeostasis, así como algunos trastornos alimentarios y sus consecuencias en modelos experimentales.

Hasta este punto del texto se ha discutido con amplitud el efecto nocivo del alcohol sobre el neurodesarrollo, pero se ha debatido poco respecto a la exploración específica de la repercusión de esta droga de abuso en el SNC, especialmente desde una perspectiva de estudio que permita evaluar la cronología temporal de los sucesos deletéreos asociados. Un grupo de autores encabezados por los Dres. Marisela Hernández y Miguel Ángel Guevara debate acerca de cómo el examen de la actividad eléctrica cerebral y su cuantificación, tanto en estado vigil como en el sueño, posibilita la detección de cambios (incluso sutiles) en el equilibrio neurofuncional con relación a determinados patrones de consumo de alcohol, reflexionando sobre las causas neurobiológicas de estos cambios.

Uno de los temas que más discutidos en los foros dedicados a los problemas de adicciones es el de la conveniencia de mantener como "legal" el consumo de sustancias fuertemente adictivas como la nicotina y el alcohol, cuya venta permitida y tolerada por el estado llega fácilmente a amplias capas de la población, incluyendo niños. En el caso particular del tabaco, los Dres. Campollo y González-Garrido dedican un capítulo a revisar el tema desde una perspectiva neurobiológica, comentando sobre el efecto de la nicotina y las bases neurofisiológicas que lo sustentan, así como proponiendo los elementos necesarios para considerar medidas que disminuyan el consumo de tabaco de forma más efectiva.

Si bien se han abordado hasta aquí todo tipo de adicciones conductuales y a sustancias de abuso tanto desde una perspectiva clínico-epidemiológica, como discutiendo la génesis cerebral de la dependencia que provocan y su impacto en el desarrollo, falta por tratar un aspecto cuyo debate constituye tema común en las discusiones actuales sobre neuroética; el uso de drogas psicoestimulantes en el tratamiento de trastornos del neurodesarrollo. El Dr. Jorge Juárez, junto a las Mtras. Ángeles Guerrero y Paola Flores abordan este tema en el caso particular del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, a través de modelos experimentales animales en los que se discuten los mecanismos involucrados en la acción farmacológica de estas drogas y los fundamentos de su utilidad clínica.

Por último, los Dres. Luis Miguel Sánchez y Julieta Ramos nos aportan un interesante capítulo en el que se debate acerca de la relación entre el consumo de drogas de abuso y su relación con el comportamiento suicida, detallando su experiencia derivada tanto de la literatura internacional como de sus propias investigaciones en este tópico.

El presente libro constituye el resultado del esfuerzo conjunto e invaluable de muchos autores que nos presentan un "estado del arte" en los temas que trata cada capítulo. Nuestro mayor deseo es que sirva como consulta y apoyo para los estudiosos de estos temas y constituya al mismo tiempo, una fuente de información estructurada a la que cualquier lector interesado pueda acceder fácilmente. Si este libro logra informar mejor a todos sobre el efecto dañino de las drogas de abuso y la importancia de profundizar en estos tópicos como base para tomar mejores decisiones como personas y sociedad, habremos logrado nuestros objetivos con toda plenitud.

Andrés Antonio González Garrido
Esmeralda Matute

Capítulo 1

Epidemiología de las adicciones

Octavio Campollo Rivas

Casi por definición, es imposible obtener mediciones estadísticas precisas.
P.H. Smith. La política de drogas en las Américas, 1992

INTRODUCCIÓN

En 1998, la Asamblea General de las Naciones Unidas decidió hacer un plan de trabajo para "eliminar o disminuir significativamente" la producción y el consumo de drogas ilegales para el año 2008. En aquella fecha, los estados miembros declararon que estaban profundamente preocupados por la amenaza creciente del problema de las drogas en el mundo (World Drug Report, 2010).

En los últimos 10 años se ha observado un cambio muy importante en la incidencia y la prevalencia de las adicciones. Si se toman en cuenta las estadísticas del Reporte Mundial de Drogas del 2010 (World Drug Report, 2010), en comparación con el mismo informe del año 2006 (World Drug Report, 2006), se advierte una leve disminución del consumo de marihuana y un pequeño aumento del de anfetaminas, éxtasis y cocaína, lo cual no es muy alentador desde el punto de vista del objetivo de reducir el consumo. Aun cuando cada día aparece un nuevo tipo de droga o sustancia, sobre todo en el caso de las drogas sintéticas, las más importantes son aún las ampliamente conocidas, entre ellas la heroína u opiáceos, la cocaína, las anfetaminas y la marihuana. De éstas, la marihuana es la droga más popular en todo el mundo. Sin embargo, en otros aspectos (desde la producción y distribución de las drogas ilegales hasta su consumo) se han registrado cambios muy notables. Es importante mencionar que el estudio de la epidemiología de las adicciones utiliza metodologías muy variadas y diferentes tipos de especialistas (World Health Organization, 2006). En cuanto a las primeras, se basan de forma sólida en encuestas de varios tipos: hogares, estudiantes, grupos de riesgo, aunque también se complementan con información sobre necesidades o solicitud de tratamiento, modalidades de consumo, lugares o países de producción, lugares de tránsito, lugares de consumo; pureza y precio de las

drogas, número y cantidad de droga incautada, cantidad de dinero incautado o confiscado. En fecha más reciente se ha agregado otro aspecto al tema de las adicciones, el de la seguridad (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010).

EPIDEMIOLOGÍA

Panorama mundial

En el plano mundial, la prevalencia de problemas relacionados con el alcohol es significativamente mayor que la prevalencia por el consumo de otras drogas y, en general, los problemas por uso de alcohol y drogas son mas frecuentes entre los hombres que entre las mujeres. Se calcula que 3.5 a 5.7% de la población mundial de 15 a 64 años de edad consumió drogas ilegales al menos "una vez durante el año" 2008. La mayor proporción de estos individuos refirió el consumo de marihuana (*cannabis*). En segundo lugar, el tipo de sustancia más empleada fue el de los anfetamínicos y en tercer lugar la cocaína y los opiáceos. Dentro de este gran número de usuarios se encuentra el grupo de consumidores problemáticos, es decir, aquellos que se inyectan drogas por vía intravenosa o los que son dependientes de alguna droga. Se considera que de un total de 155 a 250 millones de personas usuarias de drogas en el último año, entre 16 y 38 millones (10-15%) pertenecen al tipo "problemático" y de estos últimos sólo 12 a 30% recibió tratamiento (World Drug Report, 2010). Esto último es constante en diferentes países, tipos de estudios y clases de sustancias en general, un aspecto muy importante porque significa que el 70% (entre 11 y 33.5 millones) de los individuos con problemas de adicción a sustancias no es objeto de tratamiento y esta situación representa un problema relevante y grave de salud, con las consecuencias sociales y económicas que lo acompañan. En el continente americano, la demanda o solicitudes de tratamiento son más frecuentes para los adictos a la cocaína, mientras que en Europa y Asia lo son para los opiáceos. En los últimos 10 años, la demanda de tratamiento para los consumidores de marihuana ha aumentado en Europa, América del Sur y Oceanía, lo cual puede traducirse como una evidencia de que el uso de la marihuana afecta la salud.

Drogas legales e ilegales

En la mayoría de los países de cada región de la OMS, todos excepto uno señalaron que el alcohol era la principal sustancia psicoactiva por la cual se solicitó tratamiento. En el continente americano, la solicitud de tratamiento se relacionó sobre todo con cocaína (World Health Organization, 2010).

En términos globales, la prevalencia de los problemas por el uso del alcohol es significativamente mayor que la prevalencia por los trastornos por consumo de drogas de abuso y, de manera general, se puede afirmar que los problemas por uso de alcohol y drogas son más frecuentes entre los hombres que entre las mujeres (World Health Organization, 2010).

En Estados Unidos, el reciente anuncio de los resultados de la encuesta *Monitoring the future* (MTF, 2010) (Johnston, O'Malley, Bachman & Schulenberg, 2011) ha suscitado preocupación ya que el número de estudiantes de 2° de secundaria (8° grado) que ha consumido alguna droga ilegal en el último año aumentó de 14.5% el año previo a 16%, en especial por la influencia del mayor consumo de marihuana (National Institute of

Drug Abuse, 2010). De acuerdo con la versión más actualizada de la MTF (Johnston, O'Malley, Bachman & Schulenberg, 2011), el uso de alcohol y tabaco muestra todavía una tendencia descendente. Entre los estudiantes de tercero de secundaria, 23.2% tiene un consumo consuetudinario en las últimas dos semanas, en comparación con 25.2% en el año anterior (National Institute of Drug Abuse, 2010). Asimismo, el uso de bebidas alcohólicas saborizadas se redujo de 53.4% en 2009 a 47.9 en 2010. El consumo de estas bebidas entre los estudiantes de segundo de secundaria se contrajo de 27.9 en 2005 a 21.9%.

A escala mundial hay 39 muertes por cada 100 000 habitantes debidas al alcohol y drogas ilegales, de las cuales 35 son secundarias al alcohol y cuatro a las drogas ilegales. Esto indica que el alcohol no ha dejado de ser una sustancia muy dañina, a pesar de que la población percibe que las drogas ilegales provocan muchas muertes. Por otro lado, el tabaco es la segunda causa de muerte en el mundo después de la hipertensión arterial, produce la muerte en la mitad de los usuarios y es el causante de la muerte de uno de cada 10 adultos (World Drug Report, 2010). A pesar de los esfuerzos internacionales por controlarlo, el consumo global de tabaco sigue en aumento, si bien por otro lado ha decrecido en los países ricos y de nivel medio alto (World Drug Report, 2010). El tabaco es causa de muerte de más de 5 millones de personas al año en el mundo: el 80% de los 1 000 millones de fumadores vive en países de nivel bajo y medio, donde la carga de la enfermedad y la mortalidad son más altas.

Tabaco

De acuerdo con el sistema de vigilancia y encuestas MTF de Estados Unidos, el consumo de cigarrillos se encontraba en sus niveles más bajos en un periodo de 36 años de estudio. No obstante, se observó un pequeño aumento de la prevalencia de 6.5 a 7.1% en estudiantes de 8° grado (segundo de secundaria) y, aunque el uso de cigarrillos entre jóvenes de 12 a 17 años se redujo de 10 a 9.1% entre los años 2002 y 2008, en el 2010 la prevalencia de consumo diario se mantuvo en 10.7%, lo que representa una meseta que tal vez vuelva a elevarse. En el grupo de estudiantes de 12° grado (3° de preparatoria) se registró una disminución del uso actual de cigarrillos (19.2%) y aumento del consumo actual de la marihuana (21.4%).

Marihuana

La marihuana (*cannabis*) es todavía la droga más consumida en el mundo. La prevalencia anual global es de 2.9 a 4.3% en la población de 15 a 64 años; la más alta se registra en Oceanía (9.3 a 14.8%), seguida por el continente americano (6.3 a 6.6%) (World Drug Report, 2010) (cuadro 1-1). En Estados Unidos, de acuerdo con el estudio MTF, el uso de la marihuana entre los estudiantes de 2° de secundaria se incrementó con una prevalencia de 1.2%, mientras que en los estudiantes de 1° de preparatoria (10° grado) fue de 3.3% y en los de 3° de preparatoria (12° grado) de 6.1 (National Institute of Drug Abuse, 2010).

Cocaína

Según algunos cálculos, existen entre 15 y 19.3 millones de consumidores de cocaína al año en el mundo (0.3 a 0.4%), con las prevalencias más altas en Norte América (2%),

Oceanía (1.4 a 1.7%) y Europa occidental (1.5%). No obstante, la tendencia a largo plazo (1982 a 2008) en algunos países como EUA tiene una dirección descendente, mientras que en otras regiones como Europa es ascendente. Sin embargo, aun en declive, Norteamérica es el mercado de cocaína más grande del mundo, con 40% de los usuarios de cocaína (proveniente de Colombia) en el mundo (cuadro 1-1) (World Drug Report, 2010).

Metanfetaminas

Una proporción de 0.3 a 1.2% de la población mundial de 15 a 64 años consumió anfetamínicos (10.5 a 25.8 millones de personas en el caso del éxtasis). Esta última droga se relaciona con el ambiente de los lugares de baile, antros o clubes. En Medio Oriente ha surgido un nuevo mercado con mucha demanda por píldoras llamadas Captagon, un producto que se había descontinuado y que contenía fenetilina, pero que hoy día se elabora sobre todo con anfetamina y cafeína. En Europa y otros mercados no han dejado de aparecer sustitutos sintéticos de compuestos psicotrópicos en forma de pastillas distribuidas como éxtasis y que contienen en algunas ocasiones piperazinas, ketamina u otros sustitutos (cuadro 1-1).

En Estados Unidos, de acuerdo con el estudio MTF, el consumo de MDMA o éxtasis aumentó de 1.3 a 2.4% entre los estudiantes de 2° de secundaria y de 3.7 a 4.7% entre estudiantes de 1° de preparatoria (National Institute of Drug Abuse, 2010).

Heroína y opiáceos

Un porcentaje de 0.3 a 0.5% de la población mundial de 15 a 64 años consumió opiáceos en 2008, con la mitad de todos los usuarios localizados en Asia (cuadro 1-1).

Drogas de prescripción

Un tipo de drogas o fármacos de abuso cuyo consumo ha aumentado en algunos países como EUA son los fármacos de prescripción, entre ellos los opioides sintéticos, los benzodiacepínicos y los estimulantes sintéticos (World Drug Report, 2010). Según el estudio MTF, el uso de fármacos de prescripción en Estados Unidos continúa en general elevado;

Cuadro 1-1. Número estimado de usuarios de drogas ilegales en edades entre 15 a 64 años en el último año por tipo de droga

		Estimulantes anfetamínicos			
	Marihuana	Anfetaminas	Éxtasis	Cocaína	Opiáceos
(Millones personas)	159.8	33.3	18.1	17.2	17.4
Porcentaje de población global entre 15 a 64 años de edad	3.63	0.75	0.41	0.39	0.39

por ejemplo, la prevalencia para la mezcla de paracetamol e hidrocodona es de 8% y la del compuesto clorhidrato de oxicodona es de 5.1% (National Institute of Drug Abuse, 2010).

PREVENCIÓN

La prevención es una de las actividades más importantes en relación con el problema adictivo. Si bien, según la OMS, la mayoría de los países del mundo cuenta con algún organismo o dependencia encargada de esta actividad, sólo la mitad dispone de un presupuesto asignado de manera específica, lo cual se traduce en acciones que no logran en muchos casos alcanzar los objetivos planteados. No obstante, todo recurso invertido en la prevención se traduce en una ganancia muchas veces mayor respecto de los recursos que se ahorran al instituir tratamientos.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE DROGAS EN MÉXICO

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) del año 2008 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008), se ha observado un aumento del consumo de drogas, como se describe a continuación.

Alcohol

El patrón de consumo de alcohol más característico en México es el de grandes cantidades por ocasión, así como de "fin de semana", mientras que el consumo "diario" es una práctica poco frecuente (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008; Campollo, 2009). De un total de casi 110 millones de habitantes, 27 millones beben de acuerdo con el patrón típico con una frecuencia que oscila entre diariamente y menos de una vez al mes. Un número de ocho personas de cada 1 000 consume todos los días. El consumo consuetudinario (4 a 5 copas una vez o más a la semana) es más frecuente entre hombres que entre mujeres (5.8:1). Sin embargo, se ha detectado un aumento del número de mujeres que beben de esa manera, en particular entre las adolescentes. Tanto en hombres como en mujeres el grupo de edad que tiene las cifras más elevadas de consumo es el de 18 a 29 años. Los resultados de la ENA y los de las propias investigaciones del autor muestran que los jóvenes han adoptado los patrones de consumo de la población adulta (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008; Campollo, Gómez, Valencia, Osuna, Silva, Alpírez *et al.*, 2000; Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). En cuanto al tipo de bebida, en general la cerveza es la que más se consume, seguida de los destilados y, entre los bebedores problemáticos y aquellos que llegan a desarrollar cirrosis alcohólica de alto grado (96°), el tequila o el mezcal suelen ser más frecuentes (Campollo, 2009).

Tabaco

La prevalencia del tabaquismo en adultos es de 20.6%, mientras que en adolescentes es de 8.8%, de acuerdo con la ENA. Según estudios que ha realizado el autor a través de encuestas directas mediante instrumentos como el *Drug use screening inventory* (DUSI) validado internacionalmente, la prevalencia en jóvenes estudiantes de preparatoria fue de 44% de consumo de tabaco alguna vez en la vida, proporción de la cual casi la mitad

(20%) corresponde a usuarios actuales; esta cifra de fumadores actuales es casi igual o apenas mayor a la notificada en la ENA (18.5%) para el grupo de población de 12 a 65 años (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008; Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). El tabaquismo es mayor en las ciudades que en el campo y en la población adulta es mayor en varones (31%) que en mujeres (11.5%) (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008). Entre aquellos que fuman, la edad de inicio del tabaquismo, según varios estudios, es de 12 a 14 años (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008; Campollo, Gómez, Valencia, Osuna, Silva, Alpírez *et al.*, 2000; Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). El grupo de fumadores activos en el plano nacional fuma en promedio siete cigarrillos al día (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008), en tanto que los jóvenes fuman menos de cinco cigarrillos al día (Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009).

Drogas ilegales

De acuerdo con la ENA 2008, hubo un aumento del consumo general de drogas del 5 al 5.7% entre 2002 y 2008 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008), cifra y tendencia que ya se habían identificado con anterioridad a través de encuestas directas (Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). Las drogas ilegales se incrementaron de 4. a 5.2% y las drogas médicas o de receta se mantuvieron en una frecuencia cercana a 1%. La marihuana y la cocaína son las drogas más consumidas; la primera aumentó de 3.5 a 4.2%, mientras que la cocaína lo hizo al doble de su prevalencia, de 1.2 a 2.4% (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008). Aunque los porcentajes se han acercado en gran medida, todavía la marihuana ocupa el primer lugar en prevalencia seguida muy de cerca por la cocaína (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008; Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). Entre jóvenes estudiantes de preparatoria se han registrado prevalencias hasta de 7. 5% de cada una de estas drogas (marihuana y cocaína) en el occidente central de México (Campollo, Sheikhattary, Álvarez González, Toro, Sánchez, Wagner, 2009). Drogas de uso más moderno como el *crack* y las metanfetaminas han aumentado su frecuencia seis veces (Instituto Nacional de Salud Pública, 2008). Otras drogas como los alucinógenos, inhalables, heroína y derivados anfetamínicos se presentan con menor frecuencia.

DROGAS Y SEGURIDAD

En la época actual no se puede separar el problema de las drogas de los problemas sociales, económicos, políticos y de seguridad que lo acompañan (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010). Esta situación se presenta en cualquier parte del mundo donde se produce, compra, vende, distribuye, exporta, trafica, contrabandea y consume la droga. Esto último ha causado mucha molestia y preocupación en la sociedad por la consecuencia del aumento de la violencia que tiene un efecto desestabilizador de la sociedad. En el momento actual existen varias propuestas para controlar y resolver el problema que seguramente cambiarán el panorama del problema de las drogas en algunos años.

REFERENCIAS

Campollo O. (2009). El alcoholismo en México. *Anuario de Investigación en Adicciones*. 10, 96-106.

Campollo, O., Gomez, G., Valencia, G.A., Osuna, Ch.A.K, Silva, M.A., Alpirez, L.M. y cols. (2000). Frecuencia de adicciones en estudiantes de preparatorias regionales de Jalisco. *Anuario de Investigación en Adicciones*. 1, 11-15.

Campollo, O., Sheikhattary, P., Alvarez Gonzalez, C., Toro, J., Sanchez, H. y Wagner, F.A. (2009). *Drug abuse treatment and prevention needs in Jalisco, México*. Reno, Nevada, USA: Congreso del College of Problems of Drug Dependence, Junio 2009.

Instituto Nacional de Salud Pública. Consejo Nacional Contra las adicciones, Secretaría de Salud (2008). Encuesta Nacional de Adicciones. Cuernavaca, Mor., México: Publicaciones del Instituto de Salud Pública.

Johnston, L.D., O'Malley, P.M., Bachman, J.G. and Schulenberg, J.E. (2011). *Monitoring the future. National results on adolescent drug use. Overview of key findings 2010*. Ann Arbor, USA: Institute for social research, The University of Michigan.

National Institute of Drug Abuse (NIDA). (2010). *NIH News.* News releases Tuesday, december 14, 2010. Bethesda, MD, USA. National Institutes of Health.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2006). *World Drug Report 2006. Volume 1: analysis. Report No. E.06.XI.10*. New York, USA: United Nations Publications.

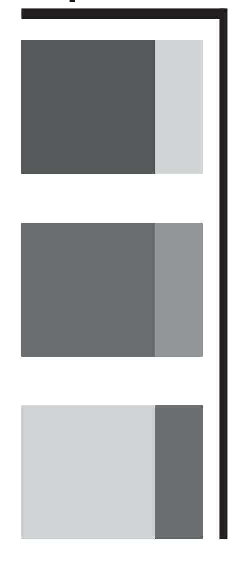
United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2010). *The Globalization of Crime. A Transnational organized crime threat assessment*. *Report No. E.10.IV.6*. New York, USA: United Nations publications.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2010). *World Drug Report 2010. Report No. E.10.XI.13*. New York, USA: United Nations Publications.

World Health Organization (WHO) expert committee on drug dependence. (2006). *Thirty-fourth report*. Geneva, Switzerland: WHO Press.

World Health Organization (WHO). (2010). *Atlas on substance use: resources for the prevention and treatment of substance use disorders.* Geneva, Switzerland: WHO Press.

Capítulo 2



Adicción farmacológica y conductual

Jorge Juárez González, Eliana Barrios de Tomasi, Patricia del Carmen Muñoz Villegas, Mario Humberto Buenrostro Jáuregui

INTRODUCCIÓN

Por lo regular, el término "adicción" se refiere a situaciones en las cuales un individuo consume o se administra algún fármaco o droga, por cualquier vía. Aunque en muchos casos esto es cierto, debe considerarse que la adicción puede relacionarse con la práctica de ciertas actividades, como la adicción al juego, el ejercicio o el sexo, o bien al consumo de incentivos primarios, como el alimento. La conducta adictiva se ha definido como el comportamiento compulsivo para adquirir una sustancia o participar en una actividad que resulta gratificante o placentera. En este tipo de conducta casi siempre interviene la dependencia física y psicológica del incentivo. Por lo regular, el sentido común lleva a pensar que es más "grave" la adicción a una droga que a una conducta en la cual la administración de alguna sustancia no es un factor y que incluso puede tolerarse más la segunda que la primera en términos sociales; sin embargo, el carácter patológico de cualquier adicción puede tener repercusiones nocivas para el individuo y las personas con las que establece cualquier relación emocional, laboral o de simple convivencia social. Un trastorno conductual no se define en todos los casos por la forma de sus acciones y debe valorarse en el contexto en el que se presenta, lo cual le confiere sus características de permisividad o desadaptación, al margen de la fuente que da origen a la conducta.

El hecho de que no esté implícita la administración de una droga en algunas conductas adictivas, no supone que ciertas sustancia químicas no intervengan en el desarrollo y establecimiento de la adicción, ya que el organismo tiene la capacidad de sintetizar muchas sustancias análogas a las que pueden administrarse de manera exógena, ya sea en consideración de la estructura química o bien con base en sus mecanismos de acción en el cerebro. Aún más, en muchos casos no es la droga administrada la que produce por sí misma

el efecto experimentado por el individuo, sino la capacidad que tiene ésta de incrementar la liberación o disponibilidad de sustancias químicas que el propio organismo sintetiza y utiliza para la ejecución de diversas funciones; empero, una vez que se rebasan sus límites funcionales, puede tener efectos que la persona percibe como gratificantes o placenteros. En las adicciones conductuales, que no implican la administración de una droga, también participan la liberación, la facilitación o la inhibición de ciertas sustancia endógenas cuando se realiza la práctica de la conducta o se consume alimento de manera compulsiva; de esta manera, las adicciones tienen muchos mecanismos en común y es tarea de la ciencia diferenciar entre estos y aquellos que son divergentes. En el presente capítulo se describe y analiza el sustrato neurobiológico de la adicción a las drogas de abuso, caracterizada como la adicción farmacológica. Asimismo, se describen diversas adicciones conductuales y los mecanismos neurobiológicos vinculados con ellas y que guardan estrecha relación con las adicciones de tipo farmacológico.

ADICCIÓN FARMACOLÓGICA

Sustrato neurobiológico

La conducta adictiva es uno de los problemas más grandes de salud pública en la actualidad. El consumo de drogas psicotrópicas debe su potencial adictivo a su acción sobre uno de los sistemas del cerebro que actúa en aspectos motivacionales y de recompensa, el denominado sistema mesolímbico cortical. La adicción se puede definir como el conjunto de trastornos psíquicos que se caracteriza por la necesidad compulsiva de consumir sustancias con elevado potencial de abuso y dependencia (drogas) y que afectan de forma progresiva todos los ámbitos de vida del individuo (Corominas, Roncero, Bruguera & Casas, 2007). En la adicción se observan patrones de repetida autoadministración que a menudo conducen a la tolerancia, síndrome de abstinencia e ingestión compulsiva de la droga (Juárez & Inozemtseva, 2009). Se ha descrito que el neurotransmisor dopamina (DA) media los efectos gratificantes de sustancias adictivas como el etanol al actuar sobre vías de comunicación del sistema mesolímbico cortical (Appel, Wise, McDaid, Koyama, McElvain, & Brodie, 2006; Koyama, Brodie & Appel SB, 2007; Rathbun & Druse 1985), además de otras drogas de abuso como la cocaína y los opiáceos (Brodie, Pesold & Appel, 1999). Las sustancias psicoactivas se distinguen por afectar diversos sistemas de neurotransmisión, pero la mayor parte de ellas tiene la particularidad de afectar, como denominador común, la funcionalidad del sistema dopaminérgico. De forma inicial, el consumo de un gran número de drogas de abuso produce un incremento de las concentraciones extracelulares de la dopamina; a continuación, el consumo crónico de la droga produce un decremento de la funcionalidad de este sistema de DA que da lugar a cambios neuroadaptativos en las vías mesolímbicas y mesocorticales (Corominas *et al.*, 2007).

La comunicación sináptica en el sistema nervioso se lleva a cabo de dos maneras: por medio de la transmisión eléctrica y por transmisión química. En esta última, el medio de comunicación son los neurotransmisores y no hay una continuidad estructural entre las terminales neuronales presinápticas y postsináticas. Las terminales presinápticas contienen vesículas en las que se almacena el neurotransmisor, el cual se libera hacia el espacio intersináptico como respuesta al flujo de calcio (Ca^{+2}), consecuencia de la llegada previa de un potencial de acción. Las moléculas del neurotransmisor se difunden por el espacio

extracelular y se unen a receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica. El efecto de un neurotransmisor en la célula postsináptica no depende tan sólo de las propiedades de éste, sino también de las propiedades del receptor al que se une. Después de que el neurotransmisor se libera puede tener varios destinos: la unión con su receptor postsináptico específico, su recaptura por proteínas presentes en la célula presináptica (transportadoras), su unión a autorreceptores en la misma terminal presináptica que lo liberó, su difusión por el espacio extracelular y la degradación por enzimas. La dopamina es un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas y se sintetiza a partir de la molécula precursora tirosina. Existen cuatro vías en la transmisión dopaminérgica: la mesolímbica (conexiones del área tegmental ventral [ATV] a estructuras límbicas como el núcleo accumbens y la amígdala); la mesocortical (del ATV a la corteza prefrontal); la vía nigroestriatal (sustancia nigra compacta a estriado); y la hipotálamo-tubero-infundibular (núcleo arqueado hipotalámico, núcleo paraventricular y glándula pituitaria). La vía mesolímbica actúa en la conducta motivada y en procesos de aprendizaje; la mesocortical en funciones cognitivas; y la nigroestriatal en procesos de control motor (Engert & Pruessner, 2008). Se ha descrito que las vías mesolímbica y mesocortical participan en diversos trastornos conductuales como las adicciones, ya que la vía mesolímbica se ha vinculado con conductas de tipo impulsivo y ante el reforzamiento de ciertas sustancias de abuso; por su parte, la vía mesocortical se ha relacionado con la regulación de procesos de información, atención selectiva, memoria de trabajo, lenguaje y planeación (Van der Kooji & Glennon, 2007). Las neuronas dopaminérgicas localizadas en el ATV se proyectan al núcleo accumbens (NAcc), en particular a la zona denominada *shell*, y se activan por la administración de drogas de abuso al estimular el sistema de recompensa (Ikemoto, 2007). Las dos regiones que integran el NAcc (*core* y *shell*) son sitios primarios en la mediación farmacológica y de estímulos condicionados en el consumo de drogas de abuso. Se ha informado que el *shell* del NAcc es la región de mayor respuesta a los efectos farmacológicos de la cocaína, así como de los de la morfina y la nicotina (D'Souza & Duvauchelle, 2006). Las técnicas de neuroimagen (p. ej., resonancia magnética funcional [RMF]) han sido muy útiles para apoyar el papel reforzador del sistema de DA sobre las drogas de abuso. Se ha descrito que no es el incremento de DA *per se* lo que resulta relevante para el reforzamiento; no obstante, este rápido aumento de la DA y la subsecuente activación de los receptores a los que se une este neurotransmisor son importantes para este fenómeno (Volkow, Fowler & Wang, 2002). Los estudios de neuroimagen también han revelado que el estado de deficiencia dopaminérgica que sobreviene en los sujetos adictos lleva a la desregulación de los circuitos de recompensa y motivación, además de que este déficit de DA se vincula con la disfunción de la corteza orbitofrontal (COF), la cual podría contribuir a la conducta compulsiva observada en procesos adictivos por la ingestión de la droga (Volkow, Fowler & Wang, 2003). La sensibilización conductual representa cambios neuroadaptativos que ocurren como efecto de la exposición a las drogas psicoestimulantes, un proceso que incluye a la neurotransmisión de DA y glutamato, además de las interacciones entre el ATV, NAcc, corteza prefrontal (CPF) y amígdala (Am). Existen algunas discrepancias en cuanto al papel de la CPF en la inducción de la sensibilización por anfetaminas o cocaína; se ha notificado que las lesiones en la CPF medial (CPFm) impiden la sensibilización a las anfetaminas, mientras que otros autores señalan que, bajo ciertas circunstancias, la CPF ejerce una función importante en la modulación de la sensibilización a los psicoestimu-

lantes (Vanderschuren & Kalivas, 2000). Tanto el NAcc como la CPF parecen tener participación en la relación entre el aprendizaje y conductas de tipo adictivo; ambas estructuras son funcionalmente sensibles a la dopamina en el corto y largo plazos con el uso de cocaína, y en estos sitios se observa un incremento de las concentraciones de este neurotransmisor tras la administración de la droga (Ikegami, D'Souza & Duvauchelle, 2007). El aumento de la DA en el NAcc se ha vinculado con el efecto reforzador de la cocaína, mientras que el estriado dorsal media los efectos motores inducidos por la droga, como el fenómeno de búsqueda (*seeking*) tras su consumo (D'Souza & Duvauchelle, 2006). También se conoce que la cocaína incrementa la disponibilidad de DA al bloquear su recaptura a través del transportador dopaminérgico (DAt) y se ha encontrado que la potencia de unión de la cocaína a este transportador es similar en el NAcc y el estriado dorsal.

La DA tiene dos familias de receptores (tipos D1 y D2); los receptores D1 ejercen un papel crucial en el desarrollo de la adicción al relacionarse con la sensibilidad a las drogas. Tras el consumo crónico de drogas se observan cambios neuroadaptativos; en primer lugar se presenta una regulación ascendente de estos receptores, lo cual tiene como consecuencia un aumento de la respuesta de estos receptores D1. En el caso de los receptores D2, existen discrepancias respecto de su respuesta, en tanto que en algunos estudios realizados en roedores se ha identificado una regulación ascendente; en otros se notifica la falta de cambios en la densidad de estos receptores D2 después de la administración crónica de drogas (Corominas *et al.*, 2007).

Es importante señalar que los efectos neurofisiológicos y de plasticidad en el cerebro dependen del tipo de droga consumida, su periodo de exposición, la frecuencia con que se ingiere y la dosis. En el plano experimental se ha demostrado que la exposición al alcohol durante la gestación produce afecciones en el sistema dopaminérgico mesolímbico cortical (Choong & Shen, 2004; Wang, Haj-Dahmane & Shen, 2006; Xu & Shen, 2001) que se caracterizan por una reducción de la actividad de las neuronas de DA del ATV (Wang *et al.*, 2006; Xu & Shen, 2001), la cual puede normalizarse con la administración de psicoestimulantes de uso clínico como el metilfenidato (MP), (Choong & Shen, 2004; Xu & Shen, 2001), un fármaco que actúa en este sistema de neurotransmisión y del cual no se conoce con precisión su mecanismo de acción. Datos del laboratorio de los autores han mostrado que el tratamiento prenatal con alcohol da lugar a afectaciones en los niveles de DA en NAcc y CPFm, lo cual incrementa las cifras del neurotransmisor en ambas estructuras respecto de sus controles, además de causar alteraciones conductuales como hiperactividad e impulsividad (Muñoz-Villegas & Juárez, 2010; datos no publicados). Además, se conoce que la administración de alcohol en etapas tempranas del desarrollo puede tener implicaciones en la plasticidad, funcionamiento cerebral y en la respuesta a drogas de abuso en etapas posteriores. Animales de laboratorio expuestos al alcohol durante la etapa prenatal y la infancia muestran una preferencia incrementada por la autoadministración de cocaína en edad adulta. De esta forma, el incremento en la preferencia al consumo de cocaína se puede relacionar con un decremento de la densidad de los DAT en el estriado e hipocampo (Barbier, Pierrefiche, Vaudry, Vaudry, Daoust & Naazzila, 2008). En pacientes adictos, los cambios en DA se extienden desde las regiones límbicas a áreas asociativas y sensoriomotoras del estriado que afectan estos circuitos.

Si bien la DA es uno de los neurotransmisores más afectados tras la ingestión de sustancias de abuso, otros neurotransmisores también juegan un papel importante en los

procesos de adicción. La noradrenalina (NA) se sintetiza a partir de la molécula DOPA cuando ésta se convierte en DA por acción de la enzima DA-descarboxilasa y con posterioridad la enzima DA-β-hidroxilasa hidroliza a esta molécula para formar NA. La vía principal de transmisión de la NA es el *locus coeruleus* (LC); las células de esta estructura responden a estímulos novedosos, condicionados y de carácter apetitivo, y participan en la regulación de la atención, excitación, miedo, ansiedad, actividad motora y la administración de ciertas drogas. La CPF recibe proyecciones dopaminérgicas del ATV y noradrenérgicas del LC y se ha observado que la excitación del LC incrementa la liberación de DA en la CPF. Este efecto no ocurre a través de la excitación directa de las neuronas que liberan dopamina, pero se debe en parte a la afectación de la recaptura de este neurotransmisor por el transportador noradrenérgico (NAt), regulada por las terminales de NA en CPF; además, la DA no modula la liberación de NA en CPF mientras que la NA sí parece modular la liberación de DA (Viggiano, Ruocco, Arcieri & Sadile, 2004). Los psicoestimulantes, anfetaminas y sustancias bloqueadoras del DAt incrementan las concentraciones de NA extracelular al bloquear también el NAt. Además, se ha registrado que tras la administración de cocaína se libera NA del LC y luego del consumo de psicoestimulantes aumenta la liberación de NA en el estriado ventral y dorsal (Arnsten, 2006).

Drogas como la cocaína, las anfetaminas y metanfetaminas son agonistas indirectos de la dopamina y la noradrenalina al interactuar con los transportadores de estas monoaminas y también presentan cierta afinidad por los transportadores de serotonina (5-HT) (De la Torre *et al.*, 2004). En el caso de la metanfetamina, la acción sobre la recaptura de serotonina parece desempeñar una función importante en la discriminación de estímulos vinculados con su autoadministración (Munzar, Laufert, Kutkat, Nováková & Goldberg, 1999). Otras vías neuronales de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) y glutamato (GLU) actúan sobre el sistema de DA mesolímbico cortical e intervienen en las propiedades reforzadoras de ciertas drogas de abuso (Koob, Sanna & Bloom, 1992). El alcohol, por ejemplo, tiene una acción indirecta sobre la liberación de DA a través de la liberación de opioides endógenos, los cuales a su vez inhiben la actividad de las neuronas GABAérgicas en el ATV; estas neuronas tienen una acción inhibitoria sobre neuronas que liberan dopamina; en consecuencia, el alcohol inhibe la inhibición sobre las neuronas dopaminérgicas al reducir la actividad del GABA y se incrementa la liberación de dopamina. Este mismo mecanismo lo comparten la morfina y la heroína, con la salvedad de que estas drogas, dado que poseen actividad opioide intrínseca, actúan de manera directa sobre las neuronas GABA del ATV, de tal modo que se elevan los niveles de DA (Juárez & Inozemtseva, 2009). Desde luego, éste no es el único mecanismo mediante el cual ejercen estas drogas sus efectos sobre la conducta como fármacos de abuso, ya que los receptores a opioides sobre los que actúan están ampliamente distribuidos en diversas estructuras del cerebro, en particular aquellas que conforman el circuito mesolímbico-cortical.

Parece claro que el sistema mesolímbico-cortical es crítico para el desarrollo de la conducta adictiva; aunque la DA parece tener un papel preponderante en este proceso, se conoce la importancia de la actividad y la interacción con otros neurotransmisores, como noradrenalina, serotonina, glutamato, péptidos opioides y GABA en los mecanismos de acción de las diferentes drogas de abuso en el cerebro. En el nivel anatómico, las interacciones entre estructuras como el ATV, el NAcc, la CPF y la amígdala son claves en el

consumo crónico de sustancias de abuso, la tolerancia, el síndrome de abstinencia y al final la prevalencia de la ingestión compulsiva de la droga.

ADICCIÓN CONDUCTUAL

Trastornos alimentarios

En los últimos años se han agudizado las anomalías relacionadas con la ingestión de comida y la imagen corporal; el valor que se le ha concedido a la alimentación, la salud y la belleza física se ha magnificado a lo largo de la segunda mitad del siglo XX (Contreras, 1999). Existen distintos factores que influyen en la conducta alimentaria y los trastornos relacionados con ella, entre ellos la moda, los medios de comunicación o el sedentarismo. La imagen idealizada de la mujer esbelta con bajo peso afecta en especial a la juventud y favorece la aparición de trastornos como la anorexia y la bulimia. En el otro extremo se identifican también patrones inadecuados de sobrealimentación o consumos de dietas con alto contenido energético que rebasa los requerimientos del organismo; esto produce obesidad o sobrepeso junto con el sedentarismo.

En varias ocasiones, los trastornos como la anorexia y la bulimia son devastadores y se producen por una compleja interacción de factores, incluidos trastornos emocionales y de la personalidad, problemas familiares, predisposición genética, alteraciones funcionales y vivir en una cultura en la cual la comida es abundante y la figura corporal una obsesión. Estos trastornos se caracterizan por tener alteraciones graves de la conducta alimentaria y no afectan a toda la población; además, es frecuente observar en los pacientes tendencias al perfeccionismo, falta de flexibilidad de pensamiento, inmadurez, inseguridad, ansiedad, soledad y sobre todo insatisfacción con la imagen corporal. No se conoce la causa precisa de estas enfermedades; sin embargo, los datos de los que se dispone sugieren su carácter multifactorial.

Los trastornos alimentarios, ya sea por exceso, deficiencia o una combinación de ambos, deben tener algún componente hedónico en algún punto de la serie de sucesos que los conforman, sea mediante un refuerzo positivo o negativo, lo cual puede considerarse desde cierto punto de vista una conducta adictiva. Aún es motivo de estudio determinar qué elementos conductuales, neuroquímicos o neurofuncionales participan en este proceso y prevalecen muchas incógnitas al respecto.

Ingestión compulsiva de alimento (obesidad)

En los últimos años, la investigación sobre el consumo alimentario se ha dirigido en particular hacia los problemas de alimentación y salud relacionados con las condiciones de vida propias de las sociedades modernas industrializadas. Se ha intentado prevenir y tratar la obesidad mediante diversas estrategias, muchas de ellas vinculadas con la administración de fármacos para reducir la ingestión de alimento y el peso corporal. Se han encontrado similitudes entre el consumo de comida palatable y la adicción a sustancias de abuso, lo cual ha llevado a formular la teoría de que el consumo excesivo de alimento puede conceptualizarse como una conducta adictiva (Kleiner, Gold, Frost-Pineda, Lenz-Brunsman, Perri & Jacobs, 2004; Avena, Rada & Hoebel, 2008). Avena *et al.*, (2008) encontraron que las personas con una notoria afición por el consumo de sustancias dulces

describen síntomas de abstinencia cuando se las priva de alimentos ricos en azúcar, además de un deseo compulsivo por el alimento, sobre todo de aquéllos ricos en carbohidratos. Esto establece un ciclo vicioso de "automedicación" con alimentos ricos en azúcar que puede ocasionar obesidad o alguna alteración alimentaria.

Como ya se había mencionado, existe un vínculo entre el sistema opioide y el dopaminérgico; la estimulación de la liberación de péptidos opioides incrementa la actividad central opioide y ésta a su vez estimula la liberación de DA (Gianoulakis, 2000), componente importante en la adicción al consumo de drogas (Hajnal, Smith & Norgren, 2004; Mark, Smith, Rada & Hoebel, 1994; Nieto, Wilson, Cupo, Roques & Noble, 2002; Volkow, Wang, Maynard, Fowler, Zhu, Logan, Gatley, Ding, Wong, & Pappas, 2003) y que también está presente en individuos con alteraciones alimentarias (Geiger, 2009; Colantuoni, Schwenker, McCarthy, Rada, Ladenheim, Cadet *et al.*, 2001; Gerner & Sharp, 1982). La estimulación de los receptores opioides incrementa la actividad de DA del sistema mesolímbico cortical, con intervención de las proyecciones a la corteza prefrontal, estriado y núcleo accumbens. En el área tegmental ventral hay neuronas GABAérgicas, las cuales tienen una acción tónica inhibitoria sobre las neuronas dopaminérgicas de esta área; la acción de las β-endorfinas produce inhibición en estas neuronas GABA, lo cual tiene como resultado mayor liberación de dopamina y una sensación gratificante (Gianoulakis, 2001; Kmoch, Papezova & Yamamotova, 2009).

Hay evidencia de que el incremento de la transmisión dopaminérgica ocurre al menos de dos maneras: por la estimulación de neuronas dopaminérgicas (p. ej., a través de receptores nicotínicos) o de modo indirecto a través de la inhibición de interneuronas GABAérgicas en el ATV (alcohol, opiáceos) (Nestler, 2001; 2005).

En animales obesos se ha encontrado una menor liberación de dopamina (DA); se ha sugerido que esto lleva a los animales a compensar dicha deficiencia al consumir comida palatable, un estímulo que libera DA (Geiger, 2009). Como en la adicción a drogas de abuso, el incremento del consumo de alimento puede estar mediado por la regulación de receptores dopaminérgicos D2 de regiones prefrontales. Esta asociación sugiere un decremento de receptores D2 en regiones prefrontales de sujetos obesos, lo cual contribuiría a la sobrealimentación e incluiría la regulación del control inhibitorio (Volkow, Wang, Fowler, & Telang, 2008). Ratas sometidas a ingestiones desmedidas de azúcar muestran un decremento de mRNA en los receptores D2 y un incremento de mRNA en receptores D3 (perteneciente a la familia D2) en el NAcc (Spangler, Wittkowski, Goddard, Avena, Hoebel & Leibowitz, 2004).

En relación con el sistema opioide, se ha descrito que las ratas con consumos elevados de azúcar presentan un mayor número de uniones a receptores μ opioides en regiones límbicas del cerebro anterior, incluidos la región *shell* del NAcc, la corteza cingular y el hipocampo (Colantuoni *et al.*, 2001). Asimismo, se ha encontrado que la unión a receptores μ opioides en el NAcc se correlaciona de manera positiva con el consumo de glucosa durante la primera hora de su acceso (Colantuoni *et al.*, 2001). En las ratas sometidas a consumos masivos de azúcar se observa una disminución significativa de mRNA para encefalinas en el NAcc (Spangler *et al.*, 2004), lo cual también se ha encontrado en ratas con acceso diario limitado a una dieta líquida alta en carbohidratos y grasa (Kelley, Will, Steininger, Zhang & Haber, 2003); los autores sugieren que el consumo repetido de un

alimento altamente gratificante produce neuroadaptación en circuitos cognitivo-motivacionales y señalan que los diferentes tipos de péptidos opioides parecen jugar un papel distinto en la ingestión excesiva de comida o de algún nutriente en particular.

De forma específica, las ratas entrenadas en consumos compulsivos de soluciones al 25% de glucosa por 30 días muestran signos físicos de abstinencia a opioides (castañeteo de dientes, movimientos de cabeza, temblor) cuando se les administra un antagonista opioide (Colantuoni, Rada, McCarthy, Patten, Avena, Chadeayne & Hoebel, 2002).

Anorexia y bulimia

Luby y Koval (2009) definen la anorexia como un trastorno en el cual los pacientes se rehúsan a comer a consecuencia del miedo a la obesidad mórbida. Pierden peso a través de la restricción calórica, realizan ejercicio excesivo, y abusan de laxantes y diuréticos. *El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (DSM-IV, por sus siglas en inglés) describe los criterios para diagnosticar la anorexia y bulimia de la siguiente manera.

Para la anorexia:

a) Rechazo a mantener un peso corporal igual o mayor al valor mínimo normal en relación con la edad y la talla; por ejemplo, pérdida ponderal que da lugar a un peso inferior al 85% del esperado o fracaso para conseguir el aumento de peso normal durante el periodo de crecimiento, todo lo cual tiene como resultado un peso corporal inferior al 85% del peso esperado.
b) Miedo intenso a ganar peso o convertirse en una persona obesa, incluso si el peso es inferior al normal.
c) Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, magnificación de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que supone el bajo peso corporal.
d) En las mujeres pospuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen tan sólo con tratamientos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos).

Para la bulimia:

a) Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por: 1) ingestión de alimento en un corto espacio de tiempo (p. ej., un lapso de dos horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingeriría en un tiempo similar y en las mismas circunstancias; 2) sensación de pérdida de control sobre el consumo del alimento (p. ej., imposibilidad de dejar de comer o controlar el tipo o la cantidad de comida que se ingiere).
b) Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como inducción del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno y ejercicio excesivo.
c) Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un periodo de tres meses.
d) La autoevaluación está influida de forma excesiva por el peso y la silueta corporales.
e) La alteración no aparece de modo exclusivo en el transcurso de la anorexia nerviosa.

De esta manera, ambas enfermedades las considera el DSM IV como trastornos de la conducta alimentaria. La incidencia de estos problemas es mayor entre los 15 y 30 años y es 10 a 20 veces mayor en mujeres que en hombres.

La conducta alimentaria está regulada por mecanismos de los sistemas nerviosos central y periférico; se libera una serie de neurotransmisores, péptidos u hormonas que pueden ser orexigénicos (neuropéptido Y, opioides, DA, GABA, ghrelina, etc.) o anorexigénicos (leptina, serotonina, colecistocinina, entre otros).

Existe evidencia de que el sistema dopaminérgico interviene en dicha enfermedad debido a que se han encontrado concentraciones reducidas de metabolitos de DA en el líquido cefalorraquídeo tanto en individuos anoréxicos como en aquéllos con estado de recuperación (Kaye, Frank & McConaha, 1999). La disfunción dopaminérgica, en particular en los circuitos estriatales, puede contribuir a alterar los mecanismos de recompensa y afectar la toma de decisiones, así como el consumo de alimento en sujetos anoréxicos (Frank, Bailer, Henry, Drevets, Meltzer, Price, Mathis, Wagner, Hoge, Ziolko, Barbarich-Marsteller, Weissfeld & Kaye, 2005).

Estudios con animales han mostrado que los receptores serotoninérgicos (5-HT2C) inhiben de manera tónica las proyecciones dopaminérgicas en el NAcc (De Deurwaerdère, Navailles, Berg, Clarke & Spampinatom, 2004; Di Matteo, Di Mascio, Di Giovanni & Esposito, 2000). También hay evidencia de que el sistema serotoninérgico participa en la anorexia nerviosa y se considera que puede contribuir, en parte, a la manifestación de síntomas adjuntos, como el incremento de la saciedad (Simansky, 1996), control de impulsos (Soubrie, 1986; Fairbanks, Melega, Jorgensen, Kaplan & McGuire, 2001) y cambios en el estado emocional (Lesch & Merschdorf, 2000).

Hay discrepancias en los estudios que analizan la relación del sistema opioide con la anorexia nerviosa y la bulimia; ciertos datos señalan que en estas enfermedades se presentan cantidades bajas de β-endorfinas en el líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés), mientras que las concentraciones de dinorfinas no difieren en grado significativo de los controles sanos (Brewerton, Lydiard, Laraia, Shook & Ballenger, 1992). Estas concentraciones bajas de β-endorfinas se normalizan con la recuperación del peso corporal. En cambio, Gerner y Sharp (1982) encontraron cifras normales de β-endorfinas en CSF de pacientes anoréxicas. Estudios en animales muestran que la privación de alimento altera el contenido de opioides de diversos tejidos y estos contenidos varían según sean el tejido, el tipo de opioide y las condiciones de privación (Luby & Koval, 2009). Por otro lado, se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de β-endorfinas están elevadas en individuos anoréxicos en comparación con sujetos controles; los autores asumen que existe una disociación entre las cantidades de endorfinas en plasma y el sistema nervioso central, ya que la respuesta anhedónica ante la pérdida de peso está atenuada en estos pacientes (Melchior, Rigaud, Rozen, Fantino & Apfelbaum, 1990).

Marrazzi y Luby (1986) proponen que en la autoprivación de alimento, los opioides endógenos se liberan en la fase inicial de la dieta, lo cual refuerza en gran medida el proceso; al final, esta alteración puede producir una adicción vinculada con la dieta. En el caso de la bulimia, se ha encontrado que la unión a receptores opioides en la corteza insular está disminuida en los individuos con este trastorno en comparación con los sujetos sanos. Esta unión de receptores opioides está inversamente relacionada con el periodo de abstinencia al alimento; de esta manera, parece establecerse un fenómeno cíclico, en el

cual se observa una mayor liberación de opioides endógenos vinculada con la fase en que el consumo es muy gratificante; con posterioridad, una probable subregulación de receptores opioides hace que decrezca su actividad en el lapso de abstinencia (Bencherif, Guarda, Colantuoni, Ravert, Dannals & Frost, 2005).

Vigorexia

Otro trastorno que a menudo se relaciona con la conducta alimentaria es la vigorexia (Mosley, 2009), un trastorno o alteración emocional de tipo adictivo que provoca que las personas se vean a sí mismas de manera distorsionada; ante el espejo lucen débiles y con escaso desarrollo muscular. Esta percepción altera la conducta al menos de dos maneras: se extrema la actividad deportiva y la persona come de forma compulsiva para ganar peso y aumentar la masa muscular. Afecta tanto a mujeres como a hombres; empero, a diferencia de la anorexia, es más común en el sexo masculino entre los 18 y 35 años. La evaluación de la imagen corporal en estos hombres muestra disconformidad con su masa muscular y desean una mucho mayor (Pope, Gruber, Mangweth, Bureau, deCol, Jouvent & Hudson, 2000; Olivardia, Pope, Borowiecki & Cohane, 2004). En consecuencia, la prevalencia de este trastorno en levantadores de pesas se ha calculado entre 10% y 53% (Behar & Molinari, 2010).

Estas personas poseen una personalidad muy característica, similar a la de los que padecen otras adicciones: tienen baja autoestima y muchas dificultades para integrarse en sus actividades sociales habituales, son introvertidos y rechazan o no aceptan con facilidad su imagen corporal. Su obsesión con el cuerpo comparte muchos rasgos con la anorexia.

Una de las actividades que parece ser en particular susceptible a las propiedades adictivas del ejercicio es correr. Los corredores refieren muchas veces: a) una sensación de euforia después de la realización de un ejercicio agotador, b) la necesidad de incrementar la distancia recorrida para alcanzar sentimientos de bienestar (tolerancia), c) dificultades en el rendimiento del trabajo y las relaciones interpersonales, y d) síntomas de abstinencia, incluidas depresión, irritabilidad y ansiedad, cuando no tienen oportunidad de correr (Adams & Kirby, 2002; Aidman & Woolard, 2003; Allegre, Souville, Therme & Griffiths, 2006).

Se ha encontrado que los roedores ejecutan tareas, como presionar palancas, para tener acceso a ruedas de ejercicio y desarrollan preferencia por el medio ambiente que relacionan con los efectos subsiguientes del ejercicio (Belke, 1997; Iversen, 1993), lo cual puede ser bloqueado por antagonistas de receptores opioides. Esto sugiere que los péptidos opioides endógenos desempeñan una función importante en los efectos reforzadores de la conducta de correr en los roedores. Sin embargo, a largo plazo, correr puede causar cambios neuroadaptativos como el incremento de las concentraciones de dinorfinas en vías cerebrales de recompensa que son similares a los mecanismos adaptativos identificados después de la administración crónica de drogas adictivas (Werme, Thorén, Olson & Brené, 2000; Werme, Messer, Olson, Gilden, Thore'n, Nestler & Brené, 2002).

Kanarek, D'Anci, Jurdak y Mathes (2009) describen que el ejercicio inducido eleva las cifras de opioides endógenos, lo cual actuaría de manera similar a la administración crónica de opiáceos. Por otro lado, Smith y Lyle (2006) encontraron que el ejercicio crónico atenúa la sensibilidad de los opioides μ en ratas hembras y que estos cambios en sensibilidad se correlacionan de forma positiva con la realización del ejercicio. De manera adicional,

la liberación de β-endorfinas a la circulación induce cambios en los mecanismos del dolor (analgesia) y en otros de índole metabólico (Goldfarb & Jamurtas, 1997), los cuales podrían, en conjunto, estimular el deseo de efectuar ejercicio.

Debido a que es reciente la consideración de la vigorexia como un trastorno conductual, su conocimiento es escaso; no obstante, tal y como se observa en la anorexia, la bulimia y la ingesta compulsiva, comparte características de un comportamiento adictivo y cada vez es más común encontrarla en personas de edades mayores

Conducta sexual compulsiva

La conducta sexual tiene potencial adictivo; en realidad, existe un término específico para describir la adicción al sexo: conducta sexual compulsiva (CSC). La CSC se clasifica como una alteración de control de impulsos (Brewer & Potenza, 2008), que muestra una alta concurrencia con trastornos alimentarios (38%), trabajo compulsivo (28%) e incluso un 42% con la dependencia de sustancias químicas (Schneider, 2004). Cualquier conducta puede observarse como una adicción si se caracteriza por la perdida de control, obsesión o preocupación por su ejecución, y si tiene consecuencias adversas significativas frecuentes (Schneider, 2004). Lo adictivo no radica en la frecuencia de la conducta sexual, sino en las consecuencias que ésta tienen sobre la vida social, laboral, fraterna, legal, o aun sobre la salud. Para entender la forma en que el sexo puede convertirse en una adicción, es necesario entender los mecanismos cerebrales que subyacen a esta alteración, así como su relación con las típicas sustancias de abuso.

El sustrato neurofisiológico que subyace a este potencial adictivo de la conducta sexual se debe, entre otros factores, a que la conducta sexual estimula estructuras cerebrales vinculadas con el placer, la motivación y el reforzamiento, las mismas sobre las cuales actúan diferentes drogas de abuso y cuya acción reforzadora se expresa no sólo a través de la conducta humana, sino también con la autoadministración de drogas como opioides, nicotina, alcohol y psicoestimulantes en animales (Wise, 1996; Pierce & Kumaresan, 2006; Feltenstein & See, 2008). De esta manera, no es de llamar la atención el hecho de que las vías cerebrales que controlan la conducta sexual también se relacionan con aquellas que se estimulan tras la administración de ciertas drogas. Más aún, existe evidencia de que ambos fenómenos tienen la mediación de las mismas neuronas (Frohmader, Wiskerke, Wise, Lehman & Coolen, 2010). Los datos muestran que no sólo las drogas actúan sobre las mismas regiones del cerebro que regulan el refuerzo natural, sino que también activan a las mismas neuronas que participan en la regulación de éste. De manera específica, se ha observado que la conducta sexual y las metanfetaminas coactivan a una población de neuronas en el núcleo accumbens (en la zonas denominadas *shell* y *core*), amígdala basolateral (ABL) y el cíngulo anterior del la corteza prefrontal medial (Frohmader *et al.*, 2010). Se ha descrito de forma amplia que la motivación y el refuerzo se regulan por el sistema mesolímbico-cortical (figura 2-1); éste, como se mencionó en el apartado anterior, es una red de subestructuras cerebrales interconectadas entre sí, conformadas por el ATV, NAc ABL y CPFm (Kelley, 2004; Kalivas & Volkow, 2005). Existe una amplia evidencia que demuestra que el sistema mesolímbico-cortical se activa por la acción de las conductas naturalmente reforzadoras como lo es la conducta sexual (Fiorino, Coury & Phillips, 1997; Balfour, Yu & Coolen, 2004) y por drogas de abuso (Di Chiara &

Imperato, 1988; Chang, Zhang, Janak & Woodward, 1997; Ranaldi, Pocock, Zereik & Wise, 1999).

Entre los neurotransmisores que participan en la funcionalidad de este sistema se encuentran la dopamina (Alberto *et al.*, 2006; Corominas *et al.*, 2007), el glutamato (Kelley & Berridge, 2002; Fernandez-Espejo, 2000), los péptidos opioides (Kelley, Bakshi, Haber, Steininger, Will & Zhang, 2002; Goodman, 2007; Williams & Adinoff, 2007) y la noradrenalina (Wareham & Potenza, 2010), entre otros.

En cuanto a los neurotransmisores que participan en la regulación del sexo, se ha sugerido que el incremento de la neurotransmisión dopaminérgica puede estimular la conducta sexual de una forma directa, al aumentar la excitación (Agmo & Fernández, 1989). Para Giuliano y Allard (2001), la DA en el NAcc juega un papel muy importante en el despliegue de las respuestas apetitivas dirigidas a un incentivo sexual. Otros investigadores han postulado también que desempeña una función esencial en la fase anticipatoria mediada por el NAcc en las ratas macho, por lo que se ha inferido que la DA regula de modo positivo la motivación sexual, sin modificar los parámetros consumatorios (Pfaus & Phillips, 1991). Se sabe que la DA se libera en el área preóptica medial (APOm) antes y durante la cópula (Hull, Du, Lorrain & Matuszeich, 1995; Sato, Wadaa, Horitaa, Suzukia, Shibuyaa, Adachia, Katoa, Tsukamotoa & Kumamoto, 1995). La vía dopaminérgica mesolímbica-cortical que asciende desde el área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens y la CPF es importante para el reforzamiento y las conductas apetitivas. La cópula o la exposición a olores de una hembra en estro incrementa la liberación de DA en el NAcc (Hull & Domínguez, 2007). Se ha descrito que la administración de agonistas de DA en NAcc reduce la latencia de la monta (Hull, Bitran, Pehek, Warner & Band, 1986), definida ésta como el tiempo que tarda el sujeto desde que entra en contacto con una hembra receptiva hasta ejecutar la primera monta. En síntesis, se sabe que la cópula induce una

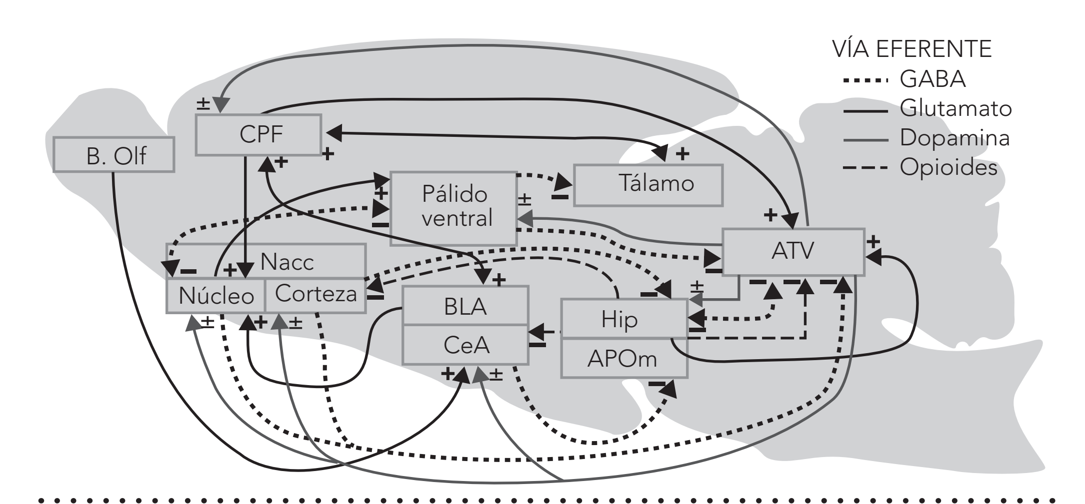


Figura 2-1. Esquema de las estructuras, vías y neurotransmisores que regulan la conducta sexual en la rata (Buenrostro-Jáuregui & Juárez, 2011). Nacc, núcleo accumbens; ATV, área tegmental ventral; Hip, hipotálamo; APOm, área preóptica medial; CPF, corteza prefrontal; BLA, amígdala basolateral; CeA, amígdala central; B. Olf, bulbo olfatorio.

mayor actividad a nivel del NAcc; sin embargo, la participación de la DA en dicha activación no se ha dilucidado en grado suficiente, como sí otras regiones del cerebro, en particular el APOm (Lumley & Hull, 1999; Dominguez, Riolo, Xu & Hull, 2001). Por otro lado, existe una gran variedad de drogas de abuso cuyo mecanismo de acción tiene como resultado una mayor disponibilidad de DA; tales son los casos de la cocaína, la anfetamina y la metanfetamina, para las cuales se ha descrito, entre sus múltiples efectos, una afectación de la esfera sexual. Adictos a las metanfetaminas han referido mayor intensidad en el deseo y la excitación sexual, así como un incremento del placer experimentado tras la experiencia sexual (Semple, Patterson & Grant, 2002; Schilder, Lampinen, Miller & Hogg, 2005). En realidad, el consumo de las metanfetaminas se ha vinculado con el trastorno de conducta sexual compulsiva (Rawson, Washton, Domier & Reiber, 2002).

En relación con el sistema opioide, se sabe que existen receptores μ opioides en el NAcc y el pálido ventral (PV) cuya activación ayuda a generar el efecto hedónico reforzador (*liking*) y el incentivo motivacional (*wanting*) por la comida, drogas adictivas y otros reforzadores (Smith & Berridge, 2007). En cambio, algunos péptidos opioides se han descrito como inhibidores de la conducta sexual (Agmo & Paredes, 1988; McIntosh, Vallano & Barfield, 1980; Meyerson & Terenius, 1977; Mumford & Kumar, 1979; Agmo, 2003), lo cual se debe sobre todo a que actúan al parecer en el fenómeno de la saciedad sexual. Algunas evidencias muestran que los opioides en el nivel central son importantes en el efecto positivo (refuerzo) inducido por conductas copulatorias (Agmo & Berenfeld, 1990; Agmo & Gómez, 1993). En favor de esto se ha observado que la eyaculación induce un refuerzo de la conducta en ratas macho medido a través del paradigma de cambio de preferencia de lugar (Agmo & Berenfeld, 1990). Concentraciones bajas de opioides endógenos pueden facilitar la motivación sexual y los reflejos genitales, en tanto que cantidades elevadas de opioides endógenos o exógenos pueden inhibir esas mismas funciones (Hull & Dominguez, 2003). Esto puede sugerir que, en condiciones normales, los opioides endógenos están inactivos y que la estimulación de sus receptores induce al final un estado de gratificación (Parra-Gamez, Garcia-Hidalgo, Salazar-Juarez, Anton & Paredes, 2009), lo cual disminuye después las conductas consumatorias.

En el caso particular de los humanos, se han realizado algunas investigaciones en las que se han utilizado diferentes antagonistas opioides, en apariencia efectivos en el tratamiento de trastornos de control de impulsos en general, como la alteración del juego patológico (Kim & Hoover, 1996b; Kim, Grant, Adson & Shin, 2001; Kim & Grant, 2002), la cleptomanía (Grant & Kim, 2002), el alcoholismo (Volpicelli, Volpicelli & O'Brien, 1992), así como el abuso de sustancias como la cocaína (Corrigall & Coen, 1991). Raymond, Grant y Coleman (2002) trabajaron con el antagonista opioide naltrexona para el tratamiento de la conducta sexual compulsiva en seres humanos y concluyeron que este fármaco puede ser efectivo en el tratamiento de algunos casos de este trastorno. No obstante, es necesario realizar más investigación para determinar los mecanismos que promueven alteraciones en la conducta sexual, como en el caso de la conducta sexual compulsiva.

Existe suficiente evidencia que sustenta la tesis de que la conducta sexual tiene un potencial adictivo que puede ser en ocasiones comparable con algunas drogas. La existencia de un sustrato neurofisiológico común para ambos fenómenos, en estrecha relación con los aspectos hedónicos de la conducta, sustenta una vía por la cual la conducta sexual

pueda pasar de una actividad que resuelve una función biológica primaria a una práctica compulsiva que la lleva a los límites de la adicción.

Juego patológico o ludopatía

El juego (*gambling*) se ha definido como el hecho de depositar valor de cualquier tipo, como es el caso de una apuesta, sobre un juego o suceso que tiene un desenlace impredecible, y en el cual el resultado de cualquier magnitud lo determina la suerte (probabilidad) (Bolen & Boyd, 1968 en Raylu & Oei, 2002). Sin embargo, existe un tipo de juego que se expresa tanto en la forma como en las consecuencias de manera más notoria y se ha reconocido como un trastorno de la conducta. La conducta de juego patológico (JP) o ludopatía se considera una alteración crónica y progresiva que consiste en una inevitable falta de inhibición en el impulso por jugar, lo cual produce conductas disfuncionales desadaptativas y puede ocasionar daño a nivel personal, familiar o laboral (American Psychiatric Association, 2000). La prevalencia de esta anomalía se calcula en 0.5 a 1% de la población de Estados Unidos de América (Petry, Stinson & Grant, 2005; Kessler, Hwang, LaBrie, Petukhova, Sampson, Winters & Shaffer, 2008). Cerca de 30 740 millones de dólares se gastaron en los casinos dentro de EUA en 2009 (American Gambling Association, 2010) y 58 816.60 millones en sorteos de lotería en el mismo país durante 2010 (North American Association of State and Provincial Lotteries, 2011). El JP se ha conceptualizado dentro del espectro del trastorno obsesivo-compulsivo y de la categoría de las adicciones, en especial como una adicción conductual (Potenza, 2008). Sin embargo, algunos autores han propuesto un modelo alternativo en el que se establece que el juego patológico se considera un trastorno heterogéneo, el cual se compone tanto de características parecidas al trastorno obsesivo-compulsivo como de otras parecidas a las del abuso de sustancias (Blanco, Moreyra, Nunes, Sáiz-Ruiz & Ibáñez, 2001).

Al igual que la adicción a sustancias de abuso, el JP tiene un sustrato neurofisiológico que permite su adquisición y permanencia. Entre los neurotransmisores que se han vinculado con este trastorno se encuentran la noradrenalina, que participa tal vez en la excitabilidad autonómica o sobreactivación (Wareham & Potenza, 2010); en consecuencia, se ha encontrado una gran correlación entre la cantidad de metabolitos de este neurotransmisor y las mediciones de extroversión (la expresión emocional sobrecargada) en sujetos con JP (Tavares, Zilberman, Beites & Gentil, 2001). En un estudio conducido en el decenio de 1980 se encontraron concentraciones altas de noradrenalina y sus metabolitos en orina, sangre y líquido cefalorraquídeo en pacientes con JP respecto de los sujetos sanos (Roy, Adinoff, Roehrich, Lamparski, Custer, Lorenz, Barbaccia, Guidotti, Costa & Linnoila, 1988). Algunos juegos de casino (*blackjack* y *pachinko*) se han relacionado con la elevación del ritmo cardiaco y el incremento de las medidas de noradrenalina en plasma (Shinohara, Yanagisawa, Kagota, Gomi, Nemoto, Moriya, Furusawa, Furuya & Tersawa, 1999; Meyer, Hauffa, Schedlowski, Pawluk, Stadler & Exton, 2000).

Así como la dopamina se ha referido en los procesos de reforzamiento y aprendizaje relacionados con el uso de sustancias (Nestler, 2004), en el JP se han descrito relaciones similares; por lo tanto, se ha informado que el haloperidol, antagonista dopaminérgico para receptores D2 y D3, bloquea la motivación por el juego en pacientes con JP (Potenza, 2008).

Como ya se mencionó, los opioides participan en los procesos de reforzamiento y placer, los cuales pueden modificar la neurotransmisión en el circuito mesolímbico-cortical que se extiende desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens o el estriado ventral (Spanagel, Herz & Shippenberg, 1992). Como ya se mencionó, estudios realizados con humanos han probado que los antagonistas opioides pueden ser efectivos en el tratamiento de alteraciones de control de impulsos en general. En un estudio doble ciego, la naltrexona (antagonista opioide) fue superior al placebo en el tratamiento del JP (Kim *et al.*, 2001). El nalmefeno, otro antagonista opioide, también mostró ser superior que el placebo en el tratamiento de JP (Grant, Potenza, Hollander, Cunningham-Williams, Numinen, Smits & Kallio, 2006).

Se ha descrito que el glutamato también interviene en los procesos de motivación y adicción a drogas (Chambers, Taylor & Potenza, 2003; Kalivas & Volkow, 2005). El modulador glutamatérgico N-acetilcisteína se ha probado como tratamiento para el JP y se ha descrito una significativa mejoría de los síntomas de juego en estos pacientes, en particular al reducir los grados de ansiedad por jugar (Grant, Kim & Odlaug, 2007). El mecanismo por el cual se logra este efecto parece relacionarse con el incremento de las cantidades extracelulares de glutamato en NAcc que produce la N-acetilcisteína.

Además de las estructuras afectadas en el circuito de recompensa mesolímbico, donde actúan la dopamina, la norepinefrina y los opioides, también se han propuesto estructuras límbico-corticales como mediadoras del JP. Existe una gran cantidad de evidencia que sugiere la participación de la CPF ventromedial y algunas otras estructuras límbicas en el JP, las cuales muestran una menor actividad comparada con la de sujetos sanos (Potenza, 2010). Estudios con resonancia magnética funcional (RMf) describen una disminución de la actividad de los componentes ventrales del circuito corticoestriatal, sobre todo de la CPF ventromedial y el estriado ventral, en pacientes con trastorno de JP, en comparación con sujetos sanos, mientras resolvían problemas de juego (Reuter, Raedler, Rose, Hand, Glascher & Buchel, 2005). Resultados similares también se han encontrado en individuos con adicción a sustancias de abuso, lo cual sugiere una disminución de la inhibición tónica de la corteza prefrontal ante los estímulos percibidos del medio ambiente y la consiguiente ejecución motora dirigida hacia un estímulo específico. Más todavía, algunos especialistas sugieren que existen correlaciones neurales similares tanto en sujetos adictos a la cocaína como en jugadores patológicos, lo cual se basa en los estados apetitivos relacionados con respuestas al objeto adictivo (ya sea cocaína o juego). En este sentido, se ha encontrado una menor activación de la corteza prefrontal ventral, el tálamo y la corteza cingulada posterior, en personas con JP e individuos dependientes de la cocaína (respecto de los controles sanos), tras la exposición a videos relacionados con su propia adicción (Potenza, 2008). Una disminución similar de la actividad en CPF ventromedial y estriadoventral también se ha reconocido tras la exposición a videos relacionados con el juego (Potenza *et al.*, 2003), así como durante la ejecución de algunas pruebas neuropsicológicas como el *stroop* (Potenza, Leung, Blumberg, Peterson, Fulbright, Lacadie, Skudlarski & Gore, 2003b) y el *Iowa Gambling Task* (IGT, por su siglas en inglés) (Cavedini, 2002). En un estudio de la activación cerebral mediante RMf se compararon tres grupos: el primero de sujetos con abuso de sustancias, el segundo con abuso de sustancias y JP, y el tercero con controles sanos. Se observó una disminución relativa de la actividad de la CPF ventromedial durante la ejecución del IGT, la cual fue más notoria en las personas con adicción

a sustancias sin JP, más atenuada en los individuos adictos a sustancias con JP y, por último, en ese orden, los sujetos sanos mostraron la mayor activación. Estos resultados apoyan la hipótesis según la cual los defectos en el procesamiento frontal ventromedial conducen a tomar decisiones inadecuadas en situaciones que implican riesgo. La reducción de la actividad de la CPF del hemisferio derecho durante la toma de decisiones parece estar modulada por la presencia o ausencia del juego patológico y puede reflejar problemas en la memoria de trabajo, evaluación de la recompensa del estímulo o reactividad de referencia en individuos con abuso de sustancias (Tanabe, Thompson, Claus, Dalwani, Hutchison & Banich, 2007).

La investigación en esta campo de estudio no ha sido abundante y los autores especializados en el área de la adicción al juego reconocen que es necesaria mayor investigación al respecto (Wareham y Potenza, 2010).

CONCLUSIONES

Hay suficiente evidencia que sustenta la existencia de mecanismos y estados funcionales comunes entre la adicción a las drogas, es decir, la adicción farmacológica y la adicción conductual; ésta, como se pudo advertir, abarca una amplia gama del comportamiento. Los datos presentados en este capítulo hacen evidente que no es necesaria la administración exógena de sustancias para generar un proceso de adicción; basta con que esté alterada la funcionalidad de los mecanismos de neurotransmisión como causa o efecto de un trastorno de conducta para tener un cuadro patológico con consecuencias comparables con cualquier tipo de dependencia a drogas de abuso, consecuencias que inciden tanto en el sujeto que la padece como en sus entornos familiar y social.

REFERENCIAS

Adams, J. & Kirby, R., J. (2002) Excessive exercise as an addiction: a review. *Addiction Research*, 30,415-437.

Agmo, A. (1997). Male Sexual Behavior. *Brain Research Protocols*, 1, 203-209.

Agmo, A. (1999). Sexual motivation-an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105, 129-150.

Agmo, A. (2003). Lack of opioid or dopaminergic effects on unconditioned sexual incentive motivation in male rats. *Behavioral Neuroscience*, 117 (1), 55-68.

Agmo, A., & Berenfeld, R. (1990). Reinforcing Properties of Ejaculation in the Male Rat: Role of Opioids and Dopamine. *Behavioral Neuroscience*, 104 (1), 177-182.

Agmo, A., & Gómez, M. (1993). Sexual Reinforcement is Blocked by infusion of Naloxone into the Medial Preoptic Area. *Behavioral Neuroscience*, 107 (5), 812-818.

Agmo, A., & Paredes, R. (1988). Opioids and sexual behavior in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30 (4), 1021-1034.

Agmo, A., Paredes, R.G., Ramos, J.l., & Contreras, J.L. (1996). Dopamine and sexual behavior in the male rabbit. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 289-295.

Agmo, A., Paredes, R.G., Ramos, J.l., & Contreras, J.L. (1996). Dopamine and sexual behavior in the male rabbit. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 289-295.

Agmo, A., Turi, A.L., Ellingsen, E., & Kaspersen, H. (2004). Preclinical models of sexual desire: conceptual and behavioral analyses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 379-404.

Agmo, A., Turi, A.L., Ellingsen, E., & Kaspersen, H. (2004). Preclinical models of sexual desire: conceptual and behavioral analyses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 379-404.
Aidman, E., V. & Woolard, S. (2003) The influence of self-reported exercise addiction on acute emotional and physiological responses to brief exercise deprivation. *Psychology of Sports and Exercise*, 4,224- 236.
Allegre, B., Souville, M., Therme, P. & Griffiths, M. (2006) Definitions and measures of exercise dependence. *Addiction Research and Theory*,14,631-646.
American gambling association. (2010). 2010 state of states. The AGA survey of casino entertaiment. *American gambling association*.
American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed (DSM IV). Washington, DC: *American Psychiatric Association*.
Arnsten A.F.T. (2006). Fundamentals of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Circuits and Pathways. *The Journal of Clinical Psychiatry*;67 (suppl 8).
Avena, N., M., Rada, P. & Hoebel, B., G. (2008) Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32,20-39.
Balfour, M.E., Yu, L., & Coolen, L.M. (2004). Sexual behavior and sex-associated environmental cues activate the mesolimbic system in male rats. *Neuropsychopharmacology*. 29, 718.
Barbier E., Pierrefiche O., Vaudry D., Vaudry H., Daoust M. & Naazzila M. (2008). Long-term alterations in vulnerability to addiction to drugs of abuse and brain gene expression after early life ethanol exposure. *Neuropharmacology*. 55, 1199-1211.
Behar, R. & Molinari, D. (2010) Muscle dysmorphia, body image and eating behaviors in two male populations. *Revista Medica de Chile*. 138,1386-1394.
Belke, T., W. (1997) Running and responding reinforced by the opportunity to run: effect of reinforcer duration. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67,337-351.
Bencherif, B., Guarda, A.,S., Colantuoni, C., Ravert, H.,T., Dannals, R.,F. & Frost, J.,J. (2005) Regional mu-opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *Journal of Nuclear Medicine*, 46,1349-1351.
Blanco, C., Moreyra, P., Nunes, E., Sáiz-Ruiz, J., & Ibáñez, A. (2001). Pathological gambling: addiction or compulsion? Seminars in Clinical Neuropsychiatry. 6 (3), 167-176.
Brewer, J.A., & Potenza, M.N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75, 63-75.
Brewerton, T., D., Lydiard, R., B., Laraia, M., T., Shook, J., E. & Ballenger, J., C. (1992) CSF beta-endorphin and dynorphin in bulimia nervosa. American Journal of Psychiatry 149, 1086-1090.
Brodie M.S, Pesold C. & Appel S.B. (1999). Ethanol directly excites dopaminergic ventral tegmental area reward neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 23, No. 11.
Buenrostro-Jáuregui, M.H., & Juárez, J. (2010). Un nuevo paradigma en el estudio de la motivación y la ejecución sexual en la rata macho. Publicación en preparación.
Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annucci, A., & Bellodi, L. (2002). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biological Psychiatry*. 51, 334-341
Chambers, R. A., Taylor, J. R. & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *The American Journal of Psychiatry*. 160, 1041-1052
Chang, J.Y., Zhang, L., Janak, P.H., & Woodward, D.J. (1997). Neuronal responses in prefrontal cortex and nucleus accumbens during heroin self-administration in freely moving rats. *Brain Research*. 754,12-20

Choong K.C. & Shen R.Y. (2004). Methylphenidate Restores Ventral Tegmental Area Dopamine Neuron Activity in Prenatal Ethanol-Exposed Rats by Augmenting Dopamine Neurotransmission. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 309:444-451.

Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N., M., Chadeayne, A. & Hoebel, B., G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10,478-488.

Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J. L., Schwartz, G., J., Moran, T., H. & Hoebel, B., G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors. *Neuroreport*, 12,3549-3552.

Contreras, J. (1999) "Cambios sociales y cambios en los comportamientos alimentarios en la España de la segunda mitad del siglo XX". *Anuario de Psicología*, 30,25-42.

Corominas M., Roncero C., Bruguera E. & Casas M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rrevista de Neurología*; 44 (1): 23-31.

Corrigall, W.A., & Coen, K.M. (1991). Opiate antagonists reduce cocaine but not nicotine self-administration. *Psychopharmacology*. 104 (2), 167-170.

De Deurwaerdere, P., Navailles, S., Berg, K., Clarke, W. & Spampinato, U. (2004) Constitutive activity of the serotonin2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 24, 3235-3241.

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A*, 85, 5274-5278.

Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M. & Esposito, E. (2000) Biochemical and electrophysiological evidence that RO 60-0175 inhibits mesolimbic dopaminergic function through serotonin2C receptors. *Brain Research*, 865, 85-90.

Dominguez, J., Riolo, J.V., Xu, Z., & Hull, E.M. (2001). Regulation by the medial amygdala of copulation and medial preoptic dopamine release. *The Journal of Neuroscience*; 21, 349-355.

D'Souza M.S. & Duvauchelle C.L. (2006). Comparing nucleus accumbens and dorsal striatal dopamine responses to self-administered cocaine in naïve rats. *Neuroscience Letters*; 408, 146-150.

Engert V. & Pruessner J.C. (2008). Dopaminergic and Noradrenergic Contributions to Functionality in ADHD: The Role of Methylphenidate. *Current Neuropharmacology*, 6, 322-328.

Fairbanks, L., Melega, W., Jorgensen, M., Kaplan, J. & McGuire, M. (2001) Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vermet monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 24, 370-378.

Feltenstein, M.W., & See, R.E. (2008) The neurocircuitry of addiction: an overview. *British Journal of Pharmacology,* 154, 261-274.

Fernández-Espejo, E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? *Revista de Neurología*, 30 (9), 845-49.

Fiorino, D.F., Coury, A., & Phillips, A.G. (1997). Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the coolidge effect in male rats. *The Journal of Neuroscience;* 17, 4849-4855.

Frank, G., Bailer, U., F., Henry, S., E., Drevets, W., Meltzer, C., C., Price, J., C., Mathis, C., A., Wagner, A., Hoge, J., Ziolko, S., Barbarich-Marsteller, N., Weissfeld, L., Kaye, W., H. (2005) Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11C] raclopride. *Biological Psychiatry*, 58, 908-912.

Frohmader, K.S., Wiskerke, A.J., Wise, R.A., Lehman, M.N., & Coolen, L.M. (2010). Methamphetamine acts on subpopulations of neurons regulating sexual behavior in male rats. *Neuroscience*; 166, 771-784.

Geiger, B., M., Haburcak, M., Avena, N., M., Moyer, M., C., Hoebel, B., G., & Pothos, E., N. (2009) Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*, 59,1193-1199.

Gerner, R., H. & Sharp, B. (1982) CSF 3-endorphin-immunoreactivity in normal, schizophrenic, depressed, manic and anorexic subjects. *Brain Research*, 237,244-247.

Gianoulakis, C. (2001) Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. Journal of Psychiatry and *Neuroscience*, 26,304-318.

Giuliano, F., & Allard, J. (2001). Dopamine and sexual function. *International Journal of Impotence Research*; 13, Suppl 3, S18-S28.

Goldfarb, A., H. & Jamurtas, A., Z. (1997) Beta-endorphin response to exercise. *An update. Sports Medicine*, 24,8-16.

Goodman. A. (2008). Neurobiology of addiction: An integrative review. *Biochemical pharmacology*; 75, 266 - 322.

Grant, J. E., Kim, S. W., & Odlaug, B. L. (2007). N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biological Psychiatry;* 62, 652-657.

Hajnal, A., Smith, G., P. & Norgren, R. (2004). Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 286, R31-R37.

Hull, E.M., & Dominguez, J.M. (2007). Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*; 52 (1), 45-55.

Hull, E.M., Bitran, D., Pehek, E.A., Warner, R.K., & Band, L.C. (1986). Dopaminergic control of male sex behavior in rats: effects of an intracerebrally infused agonist. *Brain Research*; 370, 73-81.

Hull, E.M., Du, J., Lorrain, D.S., & Matuszeich, L. (1995). Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *The Journal of Neuroscience*; 15 (11), 7465-7471.

Ikegami A., D'Souza M.S. & Duvauchelle C.L. (2007). Experience-Dependent Effects of Cocaine Self-Administration/Conditioning on Prefrontal and Accumbens Dopamine Responses. *Behavioral Neuroscience*, Vol. 121, No. 2, 389-400.

Ikemoto S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*; 56(1): 27-78.

Iversen, I., H. (1993) Techniques for establishing schedules with wheel running as reinforcement in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60,219-238.

Juárez J. & Inozemtzeva O. (2008). Psicoestimulantes: Acción neuropsicológica y efectos conductuales. En: Beas-Zárate, C., Ureña, M., Pallàs, M. & Camins, A. (Ed.). Procesos cognoscitivos y mecanismos de neurogeneración. *Universidad de Guadalajara*; Zapopan pp 241-26.

Kalivas, P. W., Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American Journal of Psychiatry;* 162, 1403-1413.

Kanarek, R., D'Anci, K., Jurdak, N. & Mathes, W. (2009) Running and addiction: precipitated withdrawal in a rat model of activity-based anorexia. *Behavioral Neuroscience*, 123, 905-912.

Kandel E.R., Schwartz J.H. & Jessell T.M. (1997). Neurociencia y Conducta., Pearson Prentice Hall, España. pp 199-212.

Kaye, W. H., Frank, G. K. & McConaha, C. (1999) Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology;* 21, 503-506.

Kelley, A. E., Will, M. J., Steininger, T. L., Zhang, M. & Haber, S., N. (2003). Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure(R)) alters striatal enkephalin gene expression. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2592-2598.

Kelley, A.E. (2004). Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron*, 44, 161-179.

Kelley, A.E., & Berridge, K.C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs, *The Journal of Neuroscience*; 22, 3306-3311.

Kelley, A.E., Bakshi, V.P., Haber, S.N., Steininger, T.L., Will, M.J., & Zhang, M. (2002). Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiological Behavior*; 76, 365-77.

Kessler, R.C., Hwang, I., LaBrie, R., Petukhova, M., Sampson, N.A., Winters, K.C., & Shaffer, H.J. (2008). DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*; 38, 1351-1360.

Kim, S. W., Grant, J. E., Adson, D. E., Shin, Y. C., (2001). Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biological Psychiatry*; 49, 914-921.

Kim, S.W., & Hoover, K.M. (1996b). Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ): Assessment in Social Phobia and Controls. *Psychological Reports*. 78, 43-49.

Kim, S.W., Grant, J.E., & Grosz, R.L. (2002). Pathological gambling: current status and new treatments. *Minnesota Medicine*, 85, 48-52.

Kleiner, K., D., Gold, M., S., Frost-Pineda, K., Lenz-Brunsman, B., Perri, M., G. & Jacobs, W., S. (2004). Body mass index and alcohol use. *Journal of Addictive Diseases*, 23, 105-118.

Kmoch, V., Papezova, H. & Yamamotova, A. (2009) Two patients with eating disorders treated by naltrexone. *Neuroendocrinology Letters*, 30,327-330.

Koob G.F., Sanna P.P. & Bloom F.E. (1992). Neuroscience of addiction. *Neuron*; 21:467-476.

Koyama S., Brodie M.S., & Appel S.B. (2007). Ethanol Inhibition of M-Current and Ethanol-Induced Direct Excitation of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*; 97(3): 1977-1985.

Lesch, K. & Merschdorf, U. (2000) Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences and the Law*, 185, 581-604.

Luby, E.D. & Koval, D. (2009) CNS opiate systems and eating desorders. In: Dean, R., Blisky, E.J. & Negus, S.S. (eds). Opiate receptors and antagonists: from bench to clinic. Human Press. Richmond VA, USA. Pp 407-421.

Lumley, L.A., & Hull, E.M. (1999). Effects of a Dl antagonist and of sexual experience on copulation-induced Fos-like immunoreactivity in the medial preoptic nucleus. *Brain Research;* 829, 55-68.

Mark, G., P., Smith, S., E., Rada, P., V. & Hoebel, B. G. (1994). An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 48, 651-660.

Marrazzi, M., A. & Luby, E. (1986) An auto-addiction opioid model of chronic anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 5,191-208.

McIntosh, T.C., Vallano, L.M., & Barfield, M.J. (1980). Effects of morphine, [beta]-endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 13 (3), 435-441.

Melchior, J., C., Rigaud, D., Colas-Linhart, N., Rozen, R., Fantino, M. & Apfelbaum, M. (1990) Negative allesthesia and decreased endogenous opiate system activity in anorexia nervosa. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35,885-888.

Meyer, G., Hauffa, B. P., Schedlowski, M., Pawluk, C., Stadler, M. A., Exton, M. S., (2000). Casino gambling increases heart rate and salivary cortisol in regular gamblers. *Biological Psychiatry;* 48, 948-953.

Meyerson, B.J. (1981). Comparison of the effects of [beta]-endorphin and morphine on exploratory and socio-sexual behaviour in the male rat. *European Journal of Pharmacology;* 69 (4), 453-463.
Mosley, P.E. (2009) Bigorexia: body building and muscle dysmorphia. *European Eating Disorders Review*, 17,191-198.
Mumford, L., & Kumar, R. (1979). Sexual Behaviour of Morphine-Dependent and Abstinent Male Rats. *Psychopharmacology*; 65, 179-185.
Munzar P., Laufert M.D., Kutkat S.W., Nováková J. & Goldberg S.R. (2004). Effects of various serotonin agonists of methamphetamine in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1999; 291:239-50.
Muñoz-Villegas P. & Juárez J. (2010). Actividad locomotriz, conducta impulsiva y niveles de dopamina en núcleo accumbens y corteza prefrontal en ratas expuestas prenatalmente al alcohol. Publicación en preparación.
Nestler, E. J., (2004). Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*; 47, 24-32.
Nestler, E., J. (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2,119-128.
Nestler, E., J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8,1445-1449.
Nieto, M., Wilson, J., Cupo, A., Roques, B. P. & Noble, F. (2002) Chronic morphine treatment modulates the extracellular levels of endogenous enkephalins in rat brain structures involved in opiate dependence: A microdialysis study. *Journal of Neuroscience*, 22, 1034-1041.
North American Association of State and Provincial Lotteries. (2011). Sales and Profits. http://www.naspl.org/index.cfm?fuseaction=content&PageID=3&PageCategory=3
Olivardia, R., Pope, H., Borowiecki, J. & Cohane, G. (2004) Biceps and body image: the relationship between muscularity and self-esteem, depression, and eating disorder symptoms. *Psychology of Men & Masculinity* 5, 112-120.
Parra-Gamez, L., Garcia-Hidalgo, A.A., Salazar-Juarez, A., Anton, B., & Paredes, R.G. (2009). Endomorphin-1, effects on male sexual behavior. *Physiological Behavior;* 97, 98-101.
Petry, N. M., Stinson, F.S., & Grant, B.F. (2005). Co-morbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry;* 66, 564-574.
Pfaus, J. G., & Phillips, A.G. (1991). Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behavioral Neuroscience*; 105, 727-743.
Pierce, R.C., & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*; 30, 215-238.
Pope, H., G., Gruber, A., J., Mangweth, B., Bureau, B., deCol, Ch., Jouvent, R. & Hudson, J., I. (2000) Body Image Perception Among Men in Three Countries. *American Journal of Psychiatry*, 157,1297-1301.
Pope, H., Grubert, A., Mangweth, B., Bureau, B., de Col, C. & Jouvent, R., (2000) Body image perception among men in three countries. *American Journal of Psychiatry*, 157,1297- 1301.
Potenza, M.N. (2008). The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: An overview and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society;* B 363, 3181-3189.
Potenza, M.N., Leung, H.C., Blumberg, H.P., Peterson, B.S., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Skudlarski, P., & Gore, J.C. (2003b). An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *The American Journal of Psychiatry;* 160, 1990-1994.

Potenza, M.N., Steinberg, M.A., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Wilber, M.K., Rounsaville, B.J., Gore, J.C., & Wexler, B.E. (2003). Gambling urges in pathological gambling: A functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry;* 60, 828-836.

Ranaldi, R., Pocock, D., Zereik, R., & Wise, R.A. (1999). Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration. *The Journal of Neuroscience;* 19, 4102-4109.

Rathbun W. & Druse M.J. (1985). Dopamine, Serotonin, and Acid Metabolites in Brain Regions from the Developing Offspring of Ethanol-Treated Rats. *International Society for Neurochemistry.*

Rawson, R.A., Washton, A., Domier, C.P., & Reiber, C. (2002). Drugs and sexual effects: role of drug type and gender. *Journal of Substance Abuse Treatment;* 22, 103-108.

Raylu, N., & Oei, T.P.S. (2002). Pathological gambling. A comprehensive review. *Clinical Psychology Review*. 22, 1009-1061.

Raymond, N.C., Grant, J.E., Kim, S.W., & Coleman, E. (2002). Treatment of compulsive sexual behaviour with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies. *International Clinical Psychopharmacology*; 17 (4), 201-205.

Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Glascher, J., & Buchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*; 8, 147-148.

Roy, A., Adinoff, B., Roehrich, L., Lamparski, D., Custer, R., Lorenz, V., Barbaccia, M., Guidotti, A., Costa, E., & Linnoila, M. (1988). Pathological gambling. A psychobiological study. *Archives of General Psychiatry*; 45, 4, 369-373.

Sato, Y., Wadaa, H., Horitaa, H., Suzukia, N., Shibuyaa, A., Adachia, H., Katoa, R., Tsukamotoa, T., & Kumamoto, Y. (1995). Dopamine release in the medial preoptic area during male copulatory behavior in rats. *Brain Research*, 692 (1-2), 66-70.

Schilder, A.J., Lampinen, T.M., Miller, M.L., & Hogg, R.S. (2005). Crystal methamphetamine and ecstasy differ in relation to unsafe sex among young gay men. *The Canadian Journal of Public Health*; 96, 340-343.

Schneider, J. (2004). Understanding and Diagnosis Sex Addiction. En: Coombs, Robert Holman (Editor). Handbook of Addictive Disorders: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Incorporated, 2004. p 201.

Semple, S.J., Patterson, T.L., & Grant, I. (2002). Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *Journal of Substance Abuse Treatment*; 22, 149-156.

Shinohara, K., Yanagisawa, A., Kagota, Y., Gomi, A., Nemoto, K., Moriya, E., Furusawa, E., Furuya, K., & Tersawa, K. (1999). Physiological changes in Pachinko players, betaendorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Applied Human Science*; 18, 37-42.

Simansky, K., J. (1996) Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioral Brain Research*, 73,37-42.

Smith, K.S., & Berridge, K.C. (2007). Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *Journal of Neuroscience*; 27 (7), 1594-605.

Smith, M., A., & Lyle, M. A. (2006) Chronic exercise decreases sensitivity to mu opioids in female rats: correlation with exercise output. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85,12-22.

Soubrie, P. (1986) Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 319-364.

Soubrié, P. (1986) Serotonergic neurons and behavior. *Journal of Pharmacology*, 17,107-112.

Spanagel, R., Herz, A., & Shippenberg, T. S., (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 89, 2046-2050.

Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G. & Leibowitz, S. F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Research Molecular Brain Research*, 124, 134-142.

Steeves, T.D.L., Miyasaki, J., Zurowski, M., Lang, A.E., Pellecchia, G., van Eimeren, T., Rusjan, P., Houle, S., & Strafella, A.P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: A [11C] raclopride PET study. *Brain*. 132, 1376-1385.

Van der Kooij M.A. & Glennon J.C. (2007), Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews;* 31, 597-618.

Vanderschuren L.J. & Kalivas P.W. (2000), Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology*; 151(2-3):99-120.

Viggiano D., Ruocco L.A., Arcieri S. & Sadile A.G. (2004). Involvement of Norepinephrine in the Control of Activity and Attentive Processes in Animal Models of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neural Plasticity*; Volumen 11, No 1-2.

Volkow N.D., Fowler J.S. & Wang G.J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of Clinical Investigation*; 111:1444-1451.

Volkow N.D., Fowler J.S. & Wang G.L. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural Pharmacology*; 13:355-366.

Volkow, N. D., Wang, G.-J., Maynard, L., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Gatley, S., J., Ding, Y., S., Wong, C., & Pappas, N. (2003). Brain dopamine is associated with eating in humans. *International Journal of Eating Disorders*, 33, 136-143.

Volkow, N., D., Wang, G., J., Fowler, J., S. & Telang, F. (2008) Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philosophical *Transactions of the Real Society B: Biological Science;* 363,3191-3200.

Wang J., Haj-Dahmane S., & Shen R. (2006). Effects of Prenatal Ethanol Exposure on the Excitability of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons in Vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 319:857-863.

Werme, M., Messer, C., Olson, L., Gilden, L., Thore'n, P., Nestler, E., J. & Brené, S. (2002) Delta FosB regulates wheel running. *Journal of Neuroscience*, 22,8133-8138

Werme, M., Thorén, P., Olson, L. & Brené, S. (2000) Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. *European Journal of Neuroscience*, 12,2967-2974.

Xu C. & Shen R.Y. (2001) Amphetamine normalizes the electrical activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area following prenatal ethanol exposure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 297: 746-752.

Capítulo 3

La cognición en la conducta adictiva

Olga Inozemtseva y Esmeralda Matute

INTRODUCCIÓN

El consumo de las drogas y, en el peor de los casos, la dependencia de éstas, no es tan sólo un problema de salud individual o pública, sino que tiene implicaciones importantes sobre la economía, la estructura social y política, así como la legislación interna y externa de una nación en general. En relación con estas dimensiones del problema, un mayor número de estudiosos de diversas disciplinas ha tratado de entender la naturaleza de la conducta adictiva desde diferentes perspectivas con el objetivo de perfeccionar las medidas de prevención de las adicciones, lo cual podría solucionar muchos problemas que experimentan en la actualidad la sociedad mexicana y otras más.

Sin duda, en el desarrollo de la conducta adictiva intervienen varios factores, entre ellos el genético, el neurobiológico, el social, el de personalidad, el familiar y, por último, el cognitivo. El papel de este último en el desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva se revisa en este capítulo. Antes de describir en concreto la función de la cognición en las adicciones, se analizan algunos conceptos generales relacionados con la adicción.

TÉRMINOS GENERALES RELACIONADOS CON LA CONDUCTA ADICTIVA

Tipos de consumo de sustancias

El consumo de drogas, es decir, sustancias que son capaces de alterar la mente (Schuckit, 2000), puede ser de diferentes tipos, según sean la frecuencia, la dosis y el objetivo de su consumo. Koob y Le Moal (2006) distinguen tres tipos principales de consumo de sustan-

cias: a) ocasional, controlado o social; b) abuso o consumo peligroso; y c) adicción. Otros autores también se han referido al uso ocasional, controlado o social como consumo recreativo o situacional (Carvey, 1998). Tanto Koob y Le Moal como Carvey describen este tipo de consumo como infrecuente, de dosis bajas o moderadas, en busca de efectos placenteros o de la utilidad específica de la sustancia. El abuso o uso peligroso de sustancias se caracterizan por el consumo de grandes dosis que alteran el estado normal de la persona en búsqueda de un reforzamiento positivo o negativo (sensaciones de placer, energía inmediata, potencia sexual, alivio del estrés o problemas emocionales). Por último, el estado adictivo o dependencia de sustancias se vincula con la necesidad continua de consumir drogas que se apartan de las normas sociales de una cultura dada (Carvey, 1998) y se caracteriza por: a) búsqueda y consumo compulsivos de sustancias; b) pérdida del control sobre el consumo; c) presencia de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando el acceso a la droga es restringido (Koob & Le Moal, 2006).

Conceptualización del término

El desarrollo histórico del concepto de **dependencia** tiene una larga trayectoria, ya que el consumo de sustancias que pueden alterar la mente se remonta a muchos siglos. Sin embargo, los primeros intentos para precisar este concepto se reconocen a mediados del siglo XX. En efecto, en 1965, Eddy, Halbach, Isbell y Seevers (como se indica en Koob & Bloom, 1988) definieron la dependencia de acuerdo con sus componentes físicos o bien psicológicos o conductuales. La primera se definió como "un estado adaptativo que se manifiesta por la presencia de perturbaciones físicas cuando la administración de la droga es suspendida" y la dependencia psicológica o conductual "como un estado específico e independiente de la adicción física, en el cual la droga produce sentimiento de satisfacción y necesidad psicológica que requiere de la administración periódica o continua de la droga para producir placer o evitar el displacer". La dependencia psicológica se ha vinculado casi siempre con las propiedades reforzadoras de las sustancias sobre la conducta, al margen de su efecto sobre las características cognitivas. En la actualidad se considera que la conducta adictiva se relaciona tanto con las características físicas y psicológicas como también con las cognitivas. Bajo esta perspectiva, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, IV edición, texto revisado (DSM-IV-TR, por sus siglas en inglés; American Psychiatric Association [APA], 2002) define la dependencia de sustancias como un estado que "consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, de comportamiento y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella. Existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, la abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia".

Dependencia o adicción

A partir de lo anterior es posible concluir que la conducta de una persona dependiente se caracteriza por la presencia de un malestar físico o desequilibrio emocional en ausencia de la sustancia. En estas condiciones, se presenta **tolerancia** ante la necesidad de dosis de la sustancia cada vez más altas para alcanzar el efecto deseado o bien **sensibilización**, que es el fenómeno contrario, ya que se presenta cuando una dosis menor desencadena el

mismo efecto. En estado de dependencia, la persona experimenta *craving* cuando, ante un deseo incontrolable para consumir la sustancia, manifiesta conductas de búsqueda y consumo compulsivos de la sustancia y no interrumpe su uso, incluso si presenta problemas físicos, sociales, familiares o laborales ocasionados por el consumo de ésta.

Existe una discusión acerca de si el término de adicción es sinónimo del de dependencia. Para algunos autores, estos dos términos son sinónimos (Koob y Le Moal, 2006), mientras que otros distinguen claras diferencias entre ellos. Por ejemplo, Carvey (1998) define la dependencia como un patrón de consumo en el cual el individuo percibe de forma constante la necesidad de consumo, mientras que la adicción es el abuso compulsivo de la droga caracterizado por una constante preocupación por conseguir y consumirla, además de presentar recaídas después de un periodo de abstinencia. De igual forma, Juárez (2004) marca diferencias entre estos dos conceptos al definir la dependencia como "un estado fisiológico de neuroadaptación producida por la administración repetida de un fármaco y su establecimiento no implica necesariamente un proceso motivado", en tanto que el término adicción "se refiere al uso compulsivo de una droga e implica la adherencia física o psicológica a la sustancia". En otras palabras, el término de adicción es más aplicable para un patrón conductual y el de dependencia para un estado fisiológico.

FUNCIONES COGNITIVAS

En suma, para considerar una conducta como adictiva es necesario tomar en cuenta las características físicas y conductuales y cognitivas. Con anterioridad se pensaba que la relación entre dependencia y conducta adictiva se establecía de forma exclusivamente en el deterioro que ésta producía sobre el funcionamiento cognitivo; sin embargo, hoy día existe evidencia empírica que indica que el funcionamiento cognitivo es un factor importante en la adquisición y mantenimiento de la conducta adictiva. Por ejemplo, la memoria contribuye al recuerdo contextual referido en el *craving*; la memoria asociativa se relaciona con el aprendizaje asociativo basado en el condicionamiento, el cual interviene en la relación entre el estímulo condicionado o distal, que en este caso podría ser el contexto, o bien los atributos inherentes al acto del consumo y el estímulo incondicionado o proximal. En consecuencia, en las publicaciones se ha descrito que el aprendizaje asociativo está vinculado con el *craving* y el consumo compulsivo de la sustancia. La inhibición de una conducta inapropiada está relacionada con el monitoreo conductual y control de impulsos. El control atencional supone la capacidad de cambiar de un pensamiento perseverante sobre el consumo a otro que le permite al paciente distraerse y dejar de pensar en la sustancia, lo cual diluye el deseo compulsivo de consumir. Las características de las funciones cognitivas son de gran importancia para entender el desarrollo de la conducta adictiva, es decir, el proceso de transición del uso recreativo de sustancias al estado de dependencia (Garavan & Hester, 2007).

En este contexto, las características cognitivas de una persona pueden funcionar como factores de riesgo, o factores protectores durante la adquisición de la dependencia y a lo largo del tratamiento de rehabilitación. No obstante, la importancia de las funciones cognitivas para el desarrollo de la conducta adictiva y su grado de participación todavía no están bien definidos; por un lado, se sabe que en los adictos a sustancias se presentan alteraciones en diferentes procesos cognitivos, las cuales se han vinculado con los déficits en

el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) producidos por la acción tóxica de las sustancias. Por otro lado, las alteraciones cognitivas anteriores a la adicción contribuyen a la adquisición y mantenimiento de la conducta adictiva, así como a la dificultad en la rehabilitación. En otras palabras, es difícil determinar si el deterioro cognitivo es premórbido o adquirido y también cuál de los dos tiene una mayor relevancia para el desarrollo y el mantenimiento de la conducta adictiva. Una aproximación a este problema son los estudios longitudinales, en los que se observa el tipo de funciones que se recuperan y las que permanecen alteradas. Otro método es el análisis de diferentes aspectos cognitivos en adicciones a una sustancia y adicciones puramente conductuales, como la adicción al juego. Uno más es el diseño de estudios prospectivos en los que se evalúe desde el punto de vista cognitivo una muestra y tiempo después se vuelve a contactar con el fin de establecer la relación entre sus características cognitivas observadas con anterioridad y el consumo de drogas.

Las funciones cognitivas que se han relacionado en un mayor grado con la manifestación de la conducta adictiva son las funciones ejecutivas (FE), las cuales se consideran de las más complejas en el ser humano. Éstas tienen la finalidad de responder de manera adaptativa a situaciones novedosas, además de ser base de muchas capacidades cognitivas, emocionales y sociales (Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004). Temple (1997) especifica que las funciones ejecutivas incluyen la capacidad de planeación y organización de la conducta a través del tiempo y el espacio para poder cumplir con las metas e intenciones. Lograr lo anterior implica tanto el cambio de estrategias para la adaptación a los cambios de circunstancias como la toma de decisiones dirigidas a la meta elegida y la vigilancia continua de la conducta. Comprenden también la conciencia de sí mismo, el establecimiento de empatía y la sensibilidad social. En virtud de lo anterior, las funciones ejecutivas tienen mucha relevancia para la adaptación social, vigilancia y regulación de la conducta, y por ende el deterioro en estas funciones puede llevar a la manifestación de conductas de desadaptación, como es la adicción.

En el campo de la neuropsicología de las adicciones, el estudio de las funciones ejecutivas siempre ha tenido mucha importancia y ha generado interés puesto que el deterioro en éstas, sea premórbido o adquirido, puede intervenir en la escasa adherencia al tratamiento por parte del paciente (Verdejo, Lopez, Aguilar de Arcos & Perez, 2005). La relación entre el deterioro de las funciones ejecutivas y la conducta adictiva se ha estudiado en diferentes tipos de adicciones; este capítulo se enfoca en el análisis de las evidencias del deterioro ejecutivo en adictos a psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) y en adictos al juego, y se incluye además una revisión de los hallazgos de las alteraciones en el sistema nervioso central relacionadas con estas adicciones.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La cocaína y la metanfetamina son dos psicoestimulantes con potencial adictivo muy elevado. Ambos cuentan con el mayor índice de distribución y consumo, no sólo en México sino en todo el mundo. En las publicaciones se ha documentado que el uso prolongado de estas sustancias propicia alteraciones del SNC moleculares, estructurales, metabólicas y funcionales.

De manera específica, estos dos estimulantes actúan en particular sobre el sistema dopaminérgico del SNC, con incremento de las concentraciones de dopamina, y en un

menor grado sobre el sistema noradrenérgico y serotoninérgico, también con aumentos de sus cifras.

La cocaína, que es de origen natural, actúa sobre el SNC al inhibir la recaptura del neurotransmisor en el espacio intersináptico y es un potente vasoconstrictor. La metanfetamina es una sustancia sintética; dadas sus propiedades moleculares, uno de sus mecanismos principales de acción consiste en competir con las catecolaminas por sus transportadores de recaptura (en caso de la dopamina son DAT) (Carvey, 1998). Ambas sustancias son citotóxicas para el SNC y pueden provocar alteraciones estructurales, moleculares, metabólicas y funcionales.

Se han identificado cambios estructurales y metabólicos en el SNC en pacientes adictos a estos psicoestimulantes, sobre todo en las regiones prefrontales de la corteza cerebral sistema límbico y ganglios basales. Por ejemplo Matochik, London, Eldreth, Cadet y Bolla (2003) detectaron a través de imágenes de resonancia magnética (IRM) una densidad de la materia gris significativamente más baja en adictos a la cocaína, en comparación con sus controles no adictos en las áreas orbitofrontal medial y lateral de la corteza prefrontal, así como en el giro cingulado anterior de ambos hemisferios y en el giro cingulado medial y dorsal del hemisferio derecho. De igual forma, Thompson *et al.*, (2004), a través de esta misma técnica apoyada por técnicas computarizadas de mapeo cerebral, encontraron en adictos a la metanfetamina una deficiencia notoria de materia gris en la corteza del cíngulo y el sistema límbico y paralímbico, hipertrofia de la materia blanca, así como decremento del volumen hipocámpico, al compararlos con participantes sanos.

Las personas consumidoras de cocaína y metanfetamina también experimentan cambios estructurales a nivel molecular. A través del análisis de la disponibilidad de receptores y transportadores para la DA en los adictos a cocaína, se reconoció un decremento significativo y duradero del número de receptores D2 para la dopamina en la corteza orbitofrontal y giro cingulado relacionado con una disminución del metabolismo de glucosa en las mismas regiones (Volkow *et al.*, 1993). El hecho de que esta baja disponibilidad de los receptores D2 también se ha observado en algunas personas sanas (no adictas) sugiere que esta característica puede interpretarse como un rasgo de predisposición selectiva a la adicción (Volkow *et al.*, 1997).

En los adictos a la metanfetamina se ha notificado un descenso significativo del número de DAT en regiones específicas. Sekine *et al.*, (2003), a través del análisis de imágenes obtenidas por tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), demostraron una menor disponibilidad de los DAT en las regiones orbitofrontal y dorsolateral frontal y en la amígdala en los abusadores de la metanfetamina, al compararlos con controles no consumidores de sustancias. Volkow *et al.*, (2001) encontraron este mismo decremento en el núcleo estriado, el cual se vinculó en términos conductuales con un deterioro motor y cognitivo.

El efecto vasoconstrictor de la cocaína marcó la pauta para una serie de estudios en los cuales, a través de distintas técnicas de neuroimagen, se analizó el flujo sanguíneo cerebral (CBF, por sus siglas en inglés) en adictos a la cocaína. Se ha informado un decremento del CBF en la corteza orbitofrontal en sentido bilateral (Adinoff *et al.*, 2003) y una hipoperfusión cerebral significativa en las regiones frontal, periventricular y áreas temporoparietales (Strickland *et al.*, 1993).

En relación con los cambios en el metabolismo cerebral en los adictos a los psicoestimulantes, Volkow *et al.*, (2005) han demostrado a través de la PET la presencia de una mayor sensibilidad de las regiones orbitofrontales ante estímulos relacionados con la sustancia, lo cual puede vincularse según estos especialistas con el *craving* e ingestión compulsiva de la sustancia. Bolla *et al.*, (2003, 2004) también registraron mediante PET modificaciones en la activación en la corteza orbitofrontal, prefrontal lateral y el cíngulo anterior en los pacientes adictos a la cocaína, en comparación con las personas sanas. Asimismo, Volkow *et al.*, (1993) registraron un metabolismo de glucosa bajo en las regiones orbitofrontales y giro cingulado que persistía incluso después de tres a cuatro meses de abstinencia.

De igual modo, en dependientes de la cocaína se han descrito cambios en el patrón de la activación del sistema límbico vinculados con la motivación y deseo compulsivo por consumir la droga (Lu *et al.*, 2005). Childress *et al.*, (1999) encontraron un incremento del flujo sanguíneo en la amígdala y el cíngulo anterior en 14 adictos a la cocaína durante su exposición a un video sobre el consumo de la cocaína al compararlos con individuos sanos. Los resultados obtenidos sugieren la participación de la amígdala en la memoria implícita para *craving* y la búsqueda compulsiva de la droga. Resultados similares se obtuvieron en modelos experimentales con animales (Lu *et al.*, 2005).

DÉFICIT EJECUTIVO EN ADICTOS A PSICOESTIMULANTES

Según lo expuesto en el apartado anterior, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC vinculadas con el consumo de la cocaína se ubican sobre todo en las áreas prefrontales. La corteza prefrontal ha sido considerada como el sustrato neurofisiológico de las funciones ejecutivas. Dado lo anterior, diversos estudios se han centrado en el estudio de FE en personas consumidoras o adictas a esta sustancia.

Toma de decisiones

Por lo general, la toma de decisiones se evalúa a través de los llamados *gambling tests* (pruebas de apuesta), que consisten en que el participante tiene que tomar una decisión basada en la elección entre la recompensa inmediata, pero pequeña o diferida y grande. La decisión resulta ser ventajosa cuando la persona logra inhibir la elección de la recompensa inmediata. Los adictos a psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) han mostrado no sólo una menor capacidad de decisión al comparar su ejecución en esta prueba con controles sanos, sino que también su ejecución se asemeja a la observada en pacientes con lesiones frontales ventromediales (Bechara, Damasio & Damasio, 2000).

Flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva es la que facilita la rectificación de estrategias ante el cambio en las contingencias ambientales. Por lo regular se evalúa a través de pruebas de categorización de cartas, entre ellas el *Wisconsing Card Sorting Test* (WCST). Por ejemplo, Bechara *et al.*, (2000) al comparar la ejecución en esta tarea de adictos a psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) y un grupo control de no adictos, los primeros presentan un número

significativamente mayor de errores de perseveración. Además comparados con un grupo control, en adictos a la cocaína se observó un mayor número de errores y menor número de categorías completadas (Rosselli, Ardila, Lubomski, Murray & King, 2001), en tanto que en los adictos a la metanfetamina se registró un mayor número de errores, errores de perseveración e incapacidad para mantener la clasificación (Simon *et al.*, 2002). Todos los resultados mencionados sugieren que los adictos a los psicoestimulantes tienen dificultad para ajustar su conducta a las eventualidades ambientales.

Control inhibitorio

El proceso de inhibición es otra función ejecutiva, la cual se ha reportado con frecuencia como alterada en personas adictas a sustancias. A través del test de Stroop, prueba en la que la persona tiene que inhibir la respuesta preponderante de mencionar el significado de la palabra en vez de nombrar el color de la tinta con el cual están escritas las letras, Rosselli *et al.*, (2001) reportaron puntuaciones significativamente más bajas en la medida de número de palabras nombradas por su color al inhibir el significado en adictos a cocaína en abstinencia, en comparación con un grupo control. Por su parte, Hester y Garavan (2004), al someter a una tarea *go-no-go* (que mide la capacidad de inhibición motora) a un grupo de adictos a la cocaína, observaron un número mucho menor de respuestas correctas y mayor tiempo de reacción ante las respuestas *go* en comparación con el grupo control. En los adictos a la metanfetamina también se ha notificado un desempeño bajo en tareas relacionadas con los procesos de inhibición. Por ejemplo, Simon *et al.*, (2002) observaron un desempeño bajo en los adictos a la metanfetamina respecto al grupo control en la medida del número de palabras nombradas por su color al inhibir el significado en el Stroop (la misma medida en la que se registró la diferencia significativa entre los adictos a la cocaína y el grupo control en el estudio de Rosselli *et al.*,. 2001).

Manejo de los recursos de atención

El control de la atención también se considera parte del funcionamiento ejecutivo. También se han detectado dificultades en este proceso en consumidores de psicoestimulantes. Muchas veces, la atención se evalúa a través de la tarea de retención de dígitos, la cual se vincula tanto con el proceso de atención auditiva como con la memoria verbal a corto plazo. Un desempeño bajo en esta tarea, en comparación con el de un grupo control, se ha registrado en los adictos a la cocaína (Di Sclafani, Tolou-Shams, Price & Fein, 2002; Rosselli *et al.*, 2001) y en adictos a la metanfetamina (Kalechstein, Newton & Green, 2003; Simon *et al.*, 2002).

Otras funciones ejecutivas

Otras funciones ejecutivas en las que se han registrado dificultades en los adictos a los psicoestimulantes son la capacidad de razonamiento (Rosselli *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2002) y de percepción y estimación del tiempo (Wittmann, Leland, Churan & Paulus, 2007).

En relación con estudios realizados en la población mexicana, se documentaron alteraciones en un estudio efectuado en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística

del Instituto de Neurociencias, CUCBA, de la Universidad de Guadalajara (Inozemtseva, Pérez-Solís, Matute & Juárez, en preparación). En este estudio se comparó la ejecución en diversas tareas que evalúan las funciones ejecutivas en 26 adictos a la cocaína (en promedio con ocho días de abstinencia) con la de 24 participantes sanos pareados por edad, nivel educativo, CI total, sexo y nivel socioeconómico. Las tareas utilizadas fueron Stroop, fluidez verbal y no verbal, *Wisconsin Card Sorting Test* (versión computarizada) y Torre de Londres (TOL); además se utilizó el BRIEF-A como reporte del funcionamiento ejecutivo en la vida cotidiana. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la presencia de las alteraciones reportadas en las publicaciones respecto de la flexibilidad cognitiva. Además, a través del desempeño en la Torre de Londres se observa dificultad en la capacidad cognitiva de planeación y organización y en la capacidad de apego a las reglas. Las respuestas suministradas por los adictos a la cocaína al BRIEF-A son indicativas de dificultades en ellos, tanto en el control inhibitorio de la conducta como en la metacognición.

Las evidencias expuestas con anterioridad apuntan a que los psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) se relacionan de forma directa con alteraciones estructurales y funcionales en el SNC, que se manifiestan a través de diferentes técnicas de neuroimagen. Además, mediante pruebas neuropsicológicas y de cuestionarios con validez ecológica se encuentran déficits en diferentes funciones ejecutivas, entre ellas inhibición, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva, atención y razonamiento.

DÉFICIT EJECUTIVO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA CONDUCTA ADICTIVA

Hasta ahora se ha tratado el déficit ejecutivo vinculado con la adicción como la consecuencia negativa del consumo de sustancias adictivas; sin embargo, como se ha mencionado ya, desde otra perspectiva se considera que el déficit en el control cognitivo premórbido es un factor de riesgo para el desarrollo de la conducta adictiva. Garavan y Hester (2007), con base en sus propios estudios y trabajos de otros investigadores sobre el control cognitivo en los dependientes a la cocaína, que en realidad es aplicable a cualquier tipo de adicción, propusieron que las alteraciones en el control cognitivo pueden ser un factor premórbido que contribuye al proceso de transición del uso recreativo de las drogas a la dependencia y las dificultades que representa a un adicto el hecho de mantener la abstinencia.

Cada una de estas dos perspectivas tiene implicaciones teóricas diferentes. Visualizar el deterioro en el control del funcionamiento cognitivo como consecuencia del consumo de sustancias aporta al conocimiento de los mecanismos de acción de las drogas en el organismo y ayuda a dirigir los procesos terapéuticos de rehabilitación. Por su parte, reconocer al deterioro cognitivo como característica premórbida contribuye a la comprensión de los factores que desencadenan o exacerban el estado de dependencia, no sólo de las sustancias sino también la adicción conductual, como pueden ser la adicción al juego, al ejercicio u otros (Garavan y Hester, 2007).

Dentro de esta segunda óptica, estos mismos autores identifican tres componentes cognitivos como de mayor importancia para el desarrollo de la conducta adictiva, los cuales se consideran como funciones ejecutivas: control de la atención, control inhibitorio y monitoreo conductual. El *control de la atención* se refiere a la capacidad de desenfocar la atención, de manera consciente, de un estímulo de gran relevancia emocional, como

la droga para un adicto, y enfocarla en otro estímulo. Dificultades en esta capacidad pueden llevar a un pensamiento persistente sobre la necesidad de consumo y la conducta perseverativa de su búsqueda. El *control inhibitorio* es la capacidad para inhibir una respuesta no deseada en una situación dada, para generar una conducta adecuada y adaptativa. En las publicaciones científicas se ha informado de modo muy amplio un menor control inhibitorio en adictos a diferentes tipos de sustancias. Más aún, se ha propuesto que la dificultad en el control de impulsos es el mecanismo central de la conducta adictiva. El tercer componente de control cognitivo que señalaron Garavan y Hester (2007) es el *monitoreo de la conducta*, que es la capacidad para identificar los errores del propio comportamiento y corregirlos ante señales de retroalimentación del medio en el que se desenvuelve el individuo. La deficiencia en esta capacidad se ha considerado un factor de riesgo para la manifestación de conductas inadaptadas, como la adicción y algunas psicopatologías clínicas.

Es evidente que el control cognitivo es una parte importante de la conducta adictiva; sin embargo, es difícil diferenciar entre el deterioro en el control cognitivo como un componente premórbido que contribuye al establecimiento y mantenimiento de la conducta adictiva y el deterioro en el control cognitivo como consecuencia del efecto citotóxico sobre el SNC del consumo de sustancias.

Funciones ejecutivas en los estudios longitudinales

Estudios longitudinales son uno de los métodos que podría ayudar a comprender más el papel del control cognitivo como factor premórbido; a través de ellos, la persistencia del deterioro cognitivo o ejecutivo puede interpretarse como una característica premórbida.

Son pocos los estudios longitudinales sobre este tema debido a las dificultades para mantener en abstinencia a esta población. Las escasas evidencias indican que el deterioro en el funcionamiento cognitivo de los adictos tiene un carácter más bien persistente aunque los resultados todavía no son definitivos. Los dominios cognitivos en los que se ha informado la persistencia de un déficit después de periodos variables de abstinencia en adictos a la cocaína son: atención, funciones ejecutivas (flexibilidad mental, planeación), procesamiento espacial, habilidades visoperceptuales y visoconstructivas, memoria verbal inmediata y diferida.

Por ejemplo, Di Sclafani *et al.*, (2002) señalaron la presencia de deficiencias en el proceso de atención, funciones ejecutivas, procesamiento espacial, memoria verbal inmediata y diferida en pacientes adictos a la cocaína durante un periodo de abstinencia de seis semanas que persistía después de seis meses de abstinencia en atención, funciones ejecutivas y procesamiento espacial.

Bolla, Funderburk y Cadet (2000) detectaron la presencia de una relación inversa (a mayor cantidad de sustancia peor ejecución) entre la dosis de consumo de la cocaína y del alcohol y la ejecución en tareas neuropsicológicas que evalúan memoria verbal y aprendizaje, atención, flexibilidad mental, planeación, visopercepción y visoconstrucción, tiempo de reacción simple y destreza motora en pacientes adictos a la cocaína, y el alcohol con uno a tres días de abstinencia. El efecto observado en la primera evaluación también se registró en la segunda evaluación practicada a los mismos pacientes tras cuatro semanas de abstinencia.

Van Gorp *et al.*, (1999) estudiaron a 37 pacientes adictos a la cocaína a las 72 horas después de la admisión y a los 10, 21, 45 días de abstinencia. Estos autores encontraron la persistencia de un déficit en la memoria declarativa no verbal a los 45 días de abstinencia.

En el ya citado trabajo de Inozemtseva *et al.*, (en preparación) se observó un decremento significativo en el número de errores en el WCST, en el tiempo de reacción en la TOL y un incremento en el número de aciertos en la TOL en adictos a la cocaína a los tres meses de abstinencia en comparación con su primera evaluación realizada a la semana de abstinencia. De igual forma, se registró una menor frecuencia en la manifestación de las conductas relacionadas con flexibilidad, automonitoreo, iniciativa, memoria de trabajo, planeación-organización, monitoreo de las tareas, organización de materiales evidenciada a través del BRIEF-A a los tres meses de abstinencia. La persistencia del deterioro en el funcionamiento ejecutivo en este estudio se documentó de manera específica a través de la dificultad de apego a las reglas del comportamiento y en el control emocional.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL SNC Y FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO EN LOS ADICTOS AL JUEGO

El análisis de la actividad cognitiva de los adictos conductuales y su comparación con las personas sin esta adicción y con los adictos a sustancias puede representar otra aproximación para tratar de entender la función del control ejecutivo premórbido en la adicción.

Las adicciones conductuales pueden definirse como la manifestación de conductas compulsivas, que si bien no implican el consumo de una sustancia, sí suponen un grado de deterioro personal y social del individuo que perjudica en considerable proporción su vida. Según el DSM-IV-TR (APA, 2002), el juego patológico es una conducta de desadaptación que está clasificada dentro de los trastornos del control de impulsos. El individuo, para ser diagnosticado como jugador patológico, tiene que presentar esta conducta de manera periódica, además de cumplir al menos con cinco de 10 de las siguientes características: preocupación constante por el juego; necesidad de jugar con cantidades crecientes de dinero para conseguir grado de excitación deseado; fracaso repetido de los esfuerzos para controlar, interrumpir o detener el juego; posible irritabilidad e inquietud al intentar detener el juego; uso del juego como estrategia para escapar de los problemas o aliviar la disforia que experimenta; intento de jugar de nuevo, cuando la persona pierde dinero, para recuperar lo perdido; intento del individuo de engañar a los demás para ocultarles su grado de implicación con el juego; posibilidad de llegar a cometer actos ilegales para poder financiar el juego; afectación de las relaciones interpersonales, como la familia y el trabajo, oportunidades educativas o profesionales a causa del juego; confianza de la persona en que los demás le proporcionen dinero para aliviar su situación financiera.

Al comparar las características de los jugadores patológicos y los adictos a sustancias es posible observar que la presencia de tolerancia, las crisis de abstinencia y la imposibilidad de dejar el objeto de adicción son características comunes para estas dos adicciones, además de otras conductas persistentes a pesar de sus consecuencias adversas, pobre control sobre la propia conducta; conductas compulsivas; gran urgencia o *craving* anterior a la obtención del elemento adictivo (Potenza, 2008).

Funcionamiento cerebral en adictos al juego

Con base en estudios realizados a través de técnicas de neuroimagen, se ha documentado que los jugadores patológicos presentan modificaciones, sean éstas un decremento en la activación o una sobreactivación en el funcionamiento cerebral, al compararlos con un grupo control o con adictos a sustancias.

En relación con los estudios que encuentran un deceremento en la activación, el estudio de Potenza *et al.*, (2003), quienes a través de la resonancia magnética funcional (IRMf) encontraron que los jugadores patológicos, en comparación con los controles sanos en situación de "línea base", muestran una menor activación en el giro cingulado, corteza orbitofrontal, núcleo caudado, ganglios basales y áreas talámicas. Ante escenarios emocionales, los grupos no fueron significativamente diferentes en su activación cerebral, mientras que en el caso de contextos de juego, el grupo de jugadores patológicos presentó un notorio aumento de la activación en el giro frontal medial derecho en comparación al grupo control. Un descenso significativo de la activación del cíngulo anterior ventral se observó en los jugadores patológicos, no así en los controles al terminar toda actividad cognitiva. De igual forma, Tanabe *et al.*, (2007) registraron la actividad cerebral a través de la técnica de IRMf durante la ejecución de un *gambling test*, y notificaron una menor activación en la corteza prefrontal ventromedial en los dos grupos de adictos (al juego y a sustancias). El grupo de adictos sólo a sustancias también mostró una activación significativamente más baja en la corteza prefrontal derecha respecto del grupo comórbido y el grupo control. Entre los estudios que apuntan hacia una sobreactivación, Crockford, Goodyear, Edwards, Quickfall y el-Guebaly (2005) proponen que los jugadores patológicos, a diferencia del grupo control, tienen una sobreactivación de la red que afecta la corteza prefrontal dorsolateral ante estímulos relacionados con el contexto del juego, dado que a través de la IRMf observaron en los jugadores patológicos un incremento de la activación de esta área.

Funcionamiento cognitivo en los adictos al juego

En cuanto a aspectos del funcionamiento cognitivo en los adictos al juego, se han notificado alteraciones relacionadas de forma predominante con el control ejecutivo. Por ejemplo, Leiserson y Pihl (2007) observaron un déficit en la memoria de trabajo tanto en el grupo de jugadores patológicos como en el de jugadores en riesgo al compararlos con el grupo control.

La presencia de la impulsividad es una característica que se ha destacado en diferentes tipos de adictos (Verdejo-Garcia, Lawrence & Clark, 2008), incluidos los adictos al juego. Fuentes, Tavares, Artes y Gorenstein (2006) encontraron además que los adictos al juego con comorbilidad psiquiátrica son más impulsivos que aquéllos sin comorbilidad, en tanto que los dos grupos de jugadores patológicos fueron más impulsivos que el grupo control. La dificultad en el control de impulsos en los jugadores patológicos se ha puesto en evidencia, sea en relación con la inhibición motora de la respuesta preponderante o en el retraso en la recompensa (Van Holst, Van den Brink, Veltman & Goudriaan, 2010). Por ejemplo, el test de Stroop se vincula con la capacidad de inhibición de la respuesta preponderante y Kertzman *et al.*, (2006) documentaron una ejecución más baja que en los

controles en esta tarea. La tarea go-no-go se vincula con la función de inhibición de una respuesta motora. Al utilizar esta tarea se observó un mayor número de errores de comisión (Goudriaan, Oosterlaan, de Beurs & van den Brink, 2005; Kertzman *et al.*, 2008; Roca *et al.*, 2008) y omisión (Kertzman *et al.*, 2008) en el grupo de jugadores patológicos que se interpreta como un déficit en el control de impulsos motores.

En cuanto a las funciones ejecutivas, los resultados son contradictorios; algunos autores encuentran diferencias entre los jugadores patológicos y sus controles, mientras que otros no. La única función ejecutiva en la que hay consistencia en los resultados es la dificultad para tomar decisiones medida a través de diferentes *gambling tests*. Los autores de estos estudios señalan que los jugadores patológicos muestran una ejecución significativamente más baja (respecto de cuán ventajosas son las decisiones tomadas) que el grupo control (Forbush *et al.*, 2008; Goudriaan *et al.*, 2005, 2006; Brand *et al.*, 2005; Labudda, Wolf, Markowitsch & Brand, 2007) y muy parecida a la ejecución de los adictos a sustancias (Goudriaan *et al.*, 2005).

En cuanto a los resultados sobre otras funciones ejecutivas, se ha documentado en los jugadores patológicos falta de flexibilidad cognitiva, evaluada a través del WCST (Forbush *et al.*, 2008; Marazziti *et al.*, 2008; Goudriaan *et al.*, 2006), en tanto que otros autores (Brand *et al.*, 2005) no hallan diferencias entre los jugadores patológicos y las personas controles. La tarea de Torre de Londres se vincula con la capacidad de planeación y organización; en ésta se ha observado una ejecución significativamente más baja por parte del grupo de jugadores patológicos al compararla con un grupo control, y similar a la reconocida en un grupo de adictos a sustancias (Goudriaan *et al.*, 2006), a la vez que una ausencia de diferencias notables entre los jugadores patológicos y sus controles (Ruiter *et al.*, 2009). Derivado de lo anterior, puede afirmarse que los resultados sobre el perfil cognitivo de los jugadores patológicos todavía no son definitivos y requieren investigaciones adicionales.

CONCLUSIONES

Para comprender mejor el papel del control cognitivo, y en particular el papel de las funciones ejecutivas en el desarrollo y la persistencia de la conducta adictiva, es necesario aún un mayor número de investigaciones que busquen sobre todo analizar de manera más precisa la persistencia del deterioro ejecutivo durante la abstinencia prolongada y comparar el desempeño en tareas que midan el control ejecutivo entre los adictos a sustancias y adictos conductuales.

Con base en las evidencias que existen hasta ahora es posible concluir que el deterioro ejecutivo es relevante en la conducta adictiva, sea como factor premórbido o como consecuencia de la acción tóxica de las sustancias sobre el SNC. Al parecer, el deterioro ejecutivo es más marcado en adictos a sustancias que en adictos al juego (véase la revisión extensa en el capítulo 2 de este texto sobre el sustrato neurobiológico de las adicciones a sustancias y conductuales). De la misma manera, es probable que el deterioro ejecutivo no abarque todas las funciones de este tipo, sino que deficiencias en algunas funciones ejecutivas, como la inhibición y la toma de decisiones, entre otras, son en particular más proclives al desarrollo de la conducta adictiva.

REFERENCIAS

Adinoff B., Devous M.D., Cooper D.B., Best S.E., Chandler P., Harris T. et al. (2003). Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1892-1894.

American Psychiatric Association. (2002). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4ª. ed. rev.) Washington, DC, EE. UU.: Elsevier Masson.

Bechara, A, Damasio, A.R., & Damasio, H. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.

Bolla K., Ernst M., Kiehl K., Mouratidis M., Eldreth D., Contoreggi C. et al. (2004). Prefrontal Cortical Dysfunction in Abstinent Cocaine Abusers. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16(4), 456-463.

Bolla, K.I., Eldreth,D.A., London, E.D., Kiehl, K.A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., et al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*, 19, 1085–1094.

Bolla, K.I., Funderburk, F.R.,& Cadet, J.L. (2000). Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*, 54(12), 2285-2292.

Brand, M., Kalbe, E., Labudda, K., Fujiwara, E., Kessler, J.,& Markowitsch, H.J. (2005). Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Research*, 133, 91–99.

Carvey, P. (1998). Drug action in the central nervous system. New York, N.Y., E.E. U.U.: Oxford University Press.

Childress A.R., Mosley D., McElgin W., Fitzgerald J., Reivich M., & O¨Brien C.P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 11-15.

Crockford, D.N., Goodyear, B., Edwards, J., Quickfall, J., & el-Guebaly, N. (2005). Cueinduced brain activity in pathological gamblers. *Biological Psychiatry*, 58, 787–795.

Di Sclafani, V., Tolou-Shams, M., Price, L. J., & Fein, G. (2002). Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, *66*, 161-171.

Forbush, K.T., Shaw, M., Graeber, M.A., Hovick, L., Meyer, V.J., Moser, D.J. et al. (2008). Neuropsychological characteristics and personality traits in pathological gambling. *CNS Spectrums*, 13, 306–315.

Fuentes, D., Tavares, H., Artes, R., & Gorenstein, C. (2006). Self-reported and neuropsychological measures of impulsivity in pathological gambling. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 907–912.

Garavan, H., & Hester, R. (2007). The role of cognitive control in cocaine dependence. *Neuropsychological Review*, 17, 337-345.

Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, 101, 534–547.

Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2005). Decisionmaking in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers,alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *BrainResearch. Cognitive Brain Research*, 23, 137–151.

Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2004). Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 123–141.

Hester, R., & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, 8, 11017-11022.

Juárez, J. (2004). Neurobiología de las adicciones. En: J. Velázquez M. (Ed.), *Temas selectos de neurociencias III*. México, D.F., México: UAM.

Kalechtein, A., Newton, T., & Green, M. (2003). Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 15, 215-220.

Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Nahum, Z.B., Kotler, M., & Dannon, P.N. (2006). Stroop performance in pathological gamblers. *Psychiatry Research*, 142, 1–10.

Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Vainder, M., Kotler, M., & Dannon, P.N. (2008). Go-no-go performance in pathological gamblers. *Psychiatry Research*, 161, 1–10.

Koob, G.F., & Bloom, F.E. (1988). Celular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.

Koob, G.F., & Le Moal, M. (2006). Neurobiology of Addiction. San Diego, CA,E.E.U.U: Elsevier.

Labudda, K., Wolf, O.T., Markowitsch, H.J. ,& Brand, M. (2007). Decision-making and neuroendocrine responses in pathological gamblers. *Psychiatry Research*, 153, 233–243.

Leiserson, V., & Pihl, R.O. (2007). Reward-sensitivity, inhibition of reward-seeking, and dorsolateral prefrontal working memory function in problem gamblers not in treatment. *Journal of Gambling Studies*, 23, 435–455.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., & Fischer, J.S. (2004). Neuropsychological assessment (4a. ed.). New York, NY, E.E. U.U.: Oxford University Press.

Lu, L., Hope, B.T., Dempsey, J., Liu, S.Y., Bossert, J.M., & Shaham, Y. (2005). Central amygdala ERK signaling pathway is critical to incubation of cocaine craving. *Nature Neuroscience*, 8, 212-219.

Marazziti, D., Catena, D.M., Conversano, C., Consoli, G., Vivarelli, L., Mungai, F. et al. (2008). Executive function abnormalities in pathological gamblers.*Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 4, 7.

Matochik, J., London, E., Eldreth, D., Cadet, J., & Bolla, K. (2003). Frontal Cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 19, 1095-1102.

Potenza, M.N. (2008). Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363 (1507), 3181–3189.

Potenza, M.N., Leung, H.C., Blumberg, H.P., Peterson, B.S., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M. et al. (2003). An FMRI Stroop task study of ventromedialprefrontal cortical function in pathological gamblers. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1990–1994.

Roca, M., Torralva, T., Lopez, P., Cetkovich, M., Clark, L., & Manes, F. (2008). Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21, 1–4.

Rosselli, M., Ardila, A., Lubomski, M., Murray, S., & King, K. (2001). Personality profile and neuropsychological test performance in chronic cocaine-abusers. *The International Journal of Neuroscience*, 110(1-2), 55-72.

Schuckit, M.A. (2000). Drug and alcohol abuse. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Sekine, Y., Minabe, Y., Ouchi, Y., Takei N., Iyo, M., Nakamura, K., et al. (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with

methamphetamine-related psychiatric symptoms. *American Psychiatric Association, 160*, 1699-1701.

Simon, S.L., Domier, C.P., Sim, T., Richardson, K., Rawson, R.A., & Ling, W. (2002). Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusers.*Journal of addictive diseases*, 21(1), 61-74.

Strickland, T.L., Mena, I., Villanueva-Meyer, J., Miller, B.L., Cummings, J., Mehringer, C.M., et al. (1993). Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 5*(4), 419-427.

Tanabe, J., Thompson, L., Claus, E., Dalwani, M., Hutchison, K., & Banich, M.T. (2007). Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substanceusers during decision-making. *Human Brain Mapping*, 28 (12), 1276–1286.

Temple, K. (1997). Developmental cognitive Neuropsychology Ed.Psychology Press UK Chapter eight Executive Disorders, 287

Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., et al. (2004). Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 24, 6028-6036.

Van Gorp, W.G., Wilkins, J.N., Hinkin, C.H., Moore, L.H., Hull, J., Horner, M.D. et al. (1999). Declarative and procedural memory functioning in abstinent cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 56(1), 85-89.

Van Holst, R.J., Van den Brink, W., Veltman, D.J., & Goudriaan, A. E. (2010).Why gamblers fail to win: A review of cognitive and neuroimaging findingsin pathological gambling. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(1), 87-107.

Verdejo-Garcia, A., Lawrence, A.J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 32, 777–810.

Verdejo, G.A., Lopez, T.F., Aguilar de Arcos, F., & Perez, G.M. (2005). Effects of executive impairments on maladaptive explanatory styles in substance abusers: clinical implications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 67-80.

Volkow, N. D., Chang, L., Wang G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., et al. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *The Journal of Neuroscience 23*, 9413-9418.

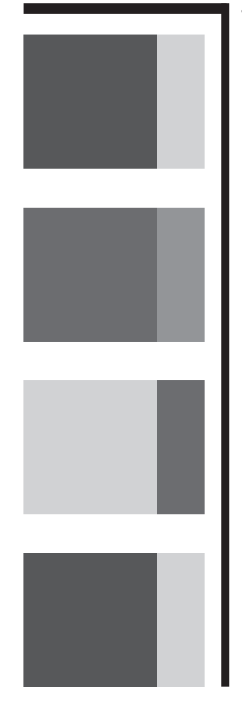
Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Hitzemann, R., Logan, J., Shlyer, D.J. et al. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reducedfrontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14(2), 169-177.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Angrist, B., Hitzemann, R. et al. (1997). Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 50-55.

Volkow, N.D., Wang, G-J., Ma,Y., Fowler,J.S., Wong,C., Ding,Y-S. et al. (2005). Activation of Orbital and Medial Prefrontal Cortex by Methylphenidate in cocaine-addicted subjects But Not in Controls: Relevance to Addiction. *The Journal of Neuroscience*. 25, 3932-3939.

Wittmann, M., Leland, D.S., Churan, J.,& Paulus, M.P. (2007). Impaired time perception and motor timing in stimulant-dependent subjects.*Drug and Alcohol Dependence*, 90(2-3), 183-92.

Capítulo 4



Efectos de la exposición alcohólica prenatal en el neurodesarrollo, la cognición y la conducta

Jeanette Peña Díaz Cortés, Esmeralda Matute y Olga Inozemtseva

INTRODUCCIÓN

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada, DSM-IV-TR (American Psychiatric Association [APA], 2002), en EUA cerca del 90% de los adultos ha probado el alcohol y alrededor de 60% de hombres y 30% de mujeres se han visto involucrados en alguna situación problemática relacionada con el consumo de éste.

En México, el abuso del alcohol es la causa de un número considerable de padecimientos físicos y accidentes de todo tipo. Según la Encuesta Nacional de Adicciones del 2008, realizada por el Consejo Nacional contra las Adicciones de este país, 26.6% de la población de 12 a 65 años se considera bebedor alto. Para la población masculina, el porcentaje asciende a 39.1% en tanto que 15.1% de la población femenina se halla en esta categoría.

Los trastornos que pueden producirse por el uso de alcohol son de dos tipos: de abuso y de dependencia (APA, 2002). No todas las personas que consumen alcohol sufren trastornos relacionados con su ingestión. La presencia de estos trastornos se ha registrado sobre todo en hombres, aun cuando el porcentaje de mujeres que buscan ayuda por problemas con el uso del alcohol aumentó en 2% de 2001 a 2002 (Secretaría de Salud de

Jalisco: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones, 2002). El hecho de que más mujeres presenten con el paso del tiempo problemas con el abuso del alcohol incrementa el riesgo de consumo en aquéllas en edad fértil y eleva la exposición de sus hijos al alcohol antes de nacer, con todas las consecuencias que de esto se derivan, sin descartar además las consecuencias a nivel emocional, social y familiar que esto provoca, ya que se sabe que un miembro alcohólico en la familia ocasiona una disfuncionalidad considerable dentro de ésta.

En relación con las estadísticas sobre el consumo de alcohol en mujeres embarazadas, dos de los autores de este capítulo (Peña & Matute, 2010) realizaron un análisis de archivo en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca con el fin de conocer el porcentaje de mujeres que refirieron consumir alcohol durante el embarazo entre 1991 y 1998, su nexo con el consumo de tabaco y drogas ilícitas, así como variaciones de consumo de acuerdo con la edad. En ese estudio se encontró una prevalencia de 2.42% que se mantiene en los años analizados con variaciones mínimas, ya que el año en el que un menor porcentaje de mujeres indicó consumir alcohol durante el embarazo fue en 1991 (1.97%), en tanto que en 1994 se informó el mayor porcentaje (2.88%). El consumo más frecuente es el de alcohol relacionado con tabaco (42% de las mujeres que señalaron haber consumido alcohol), seguido por alcohol solo (37%); 6.35% refirió la relación de alcohol, tabaco y droga, 1.1% alcohol y droga, en tanto que en 14% de los expedientes el reporte estaba incompleto. Se demostró un evidente efecto de la edad en los patrones de consumo y la vinculación de alcohol y droga ilícita fue más frecuente en las mujeres más jóvenes.

Numerosos estudios han demostrado que los niños que sufrieron exposición alcohólica prenatal presentan graves trastornos cognitivos, conductuales y sociales (Sampson *et al.*, 1997). El objetivo de este capítulo es presentar las consecuencias que tiene la exposición prenatal al alcohol, sobre todo en el neurodesarrollo y en el ulterior desarrollo cognitivo. De modo inicial se exponen los diversos efectos de la acción teratogénica del alcohol, para después precisar las características físicas y cognitivas de los niños con exposición intrauterina a alcohol, incluido el síndrome alcohólico fetal (FAS, por sus siglas en inglés).

INCIDENCIA

Se calcula que la prevalencia de FAS en el mundo occidental es de 0.5 a 5/1 000 nacidos vivos (Guerri & Rubio, como se cita en Guerri, 2010). La prevalencia de niños con exposición alcohólica fetal sin alteraciones faciales se ha estimado en aproximadamente 10 veces superior a la del FAS (9 a 10/1 000) (Bertrand, Floyd & Weber como se cita en Guerri, 2010). De acuerdo con otras investigaciones que se han realizado en poblaciones específicas, la incidencia en 1975 de FAS en Seattle, Washington, se determinó en al menos 2.8/1 000. Entre 1979 y 1981 en Cleveland se documentó en casi 4.6/1 000 nacimientos. En Roubaix, Francia (1977-1990), la tasa fue de 1.3 y 4.8/1 000, según fuera la gravedad de los efectos usados como criterios diagnósticos (Sampson *et al.*, 1997).

ACCIÓN TERATOGÉNICA DEL ALCOHOL

Sin duda, el alcohol es el teratógeno utilizado con más frecuencia en el mundo occidental y por ello un número considerable de niños resulta afectado por la ingestión de alcohol

por sus madres durante el embarazo (Sampson *et al.*, 1997). En 1968, Lemoine *et al.*, describieron a un grupo de hijos de madres alcohólicas del oeste de Francia, que presentaban características específicas tales como rasgos faciales inusuales, retardo en el crecimiento (en tamaño o peso) y diversas disfunciones del sistema nervioso. A partir de la observación de estas características, primero se sospecharon y luego se determinaron con certeza los efectos teratogénicos del alcohol.

En 1973 en Seattle, EUA, Jones y Smith acuñaron el término Síndrome Alcohólico Fetal para describir a niños que tras sufrir exposición al alcohol durante su vida fetal presentaban características específicas: deficiencia en el crecimiento, ciertas anomalías físicas, en especial alteraciones faciales menores y evidencia de alteraciones diversas del sistema nervioso central (p. ej., microcefalia) y en los que después eran evidentes problemas de aprendizaje, déficits intelectuales, alteraciones motoras gruesas y finas, entre otros problemas de desarrollo. A partir de entonces, el reporte de casos ha ido en aumento en distintas partes del mundo y se llegó a la conclusión de que el FAS es sólo una de las formas identificables de alteraciones causadas por el consumo materno de alcohol.

Streissguth (2001) señala que el Instituto de Medicina de Estados Unidos ha sugerido en fecha reciente que los términos FAS parcial, ARND (*alcohol related neurodevelopmental disorder*) y ARBD (*alcohol related birth defects*) se usen para referirse a los niños que se expusieron en grado significativo al alcohol en su vida intrauterina y que no tienen FAS. Sin embargo, otros autores utilizan el término "efectos fetales del alcohol" (FAE, por sus siglas en inglés).

Para considerar la presencia de un antecedente de exposición alcohólica prenatal se debe tener evidencia de un patrón de ingestión excesiva, ya sea regular y sustancial o bien caracterizada por episodios de alto consumo. Evidencia de este patrón pueden ser: episodios frecuentes de intoxicación, desarrollo de tolerancia o abstinencia, problemas sociales relacionados con la bebida, problemas legales relacionados con la bebida, comportamientos físicamente peligrosos al beber, o la presencia de problemas médicos relacionados con el alcohol, tales como una enfermedad hepática.

La presencia del FAS u otros trastornos vinculados con la exposición intrauterina al alcohol depende de varios factores o de su combinación. Kopera-Frye, Dehaene y Streissguth (1996) mencionan que el patrón de consumo de la madre, el metabolismo y la susceptibilidad genética de la madre, tiempo de exposición al alcohol durante el embarazo, vulnerabilidad de las diferentes estructuras cerebrales ante la toxicidad del alcohol son algunos de los factores que contribuyen en la variación en la manifestación de las consecuencias de la exposición alcohólica prenatal.

Con el término de patrón de consumo se refiere por lo regular a la cantidad del alcohol y la periodicidad con la cual éste se consume. En general, el consumo se puede dividir en alto, moderado o ligero. Se define un consumo como "ligero" de 1.2 bebidas por día; "moderado" cuando se ingieren 2.2 bebidas por día, "alto" con 3.5 bebidas por día y "masivo" ante la ingestión de 5.2 o más bebidas por día (Abel, Krugel & Friedl, 1998). Los mismos médicos opinan que el consumo "ligero" en una mujer embarazada puede tener un efecto nocivo sobre el feto aun cuando no es fácil determinar dado que existen factores adjuntos, como nutricionales, socioeconómicos, maltrato físico o psicológico (Todorow, Moore & Koren, 2010).

Además de la cantidad de alcohol consumida, el patrón de ingestión juega un papel importante sobre las manifestaciones de las alteraciones del neurodesarrollo (Leonard & Das Eiden, 2002). En consecuencia, una mujer que refiere consumir siete bebidas por semana, puede beberlas en una sola tarde (consumo masivo) o tomar una al día (consumo continuo) (Kodituwakku, Kalberg & May, 2001). Además, por una parte, el riesgo de causar alteraciones en el neurodesarrollo por un consumo masivo aumenta si se consideran los periodos críticos del desarrollo cerebral del feto; por ejemplo, si una mujer consume alcohol de esta manera durante una etapa crítica, puede provocar diversas alteraciones en el feto, desde anormalidades estructurales graves como la disminución del tamaño del cerebro (microcefalia) o la reducción o ausencia del cuerpo calloso. Por otra parte, la concentración del alcohol en la sangre del feto puede alterarse por el metabolismo de la madre, lo cual atenúa la gravedad de los daños cerebrales relacionados con la exposición alcohólica prenatal (Leonard & Das Eiden, 2002).

Aún no se ha determinado la cantidad mínima de alcohol que causa daños al feto. Es posible que éste pueda tolerar cierto nivel de exposición al alcohol sin presentar consecuencias, pero en el consumo masivo la madre corre el riesgo de sobrepasar de forma continua este nivel y ocasionar daños al feto (Barr & Streissguth, 2001).

A través de estudios de laboratorio, Ikonomidou *et al.*, (2000) notificaron que en la rata son necesarios al menos 200 mg/dL de etanol en la sangre y que este nivel permanezca durante 4 h para producir lesión. Cuanto más tiempo se mantenga esta concentración de alcohol en la sangre, más grave se tornará de modo progresivo la respuesta degenerativa.

En los seres humanos, J.L. Jacobson, S.W. Jacobson, Sokol y Ager (1996) observaron que déficits cognitivos graves se relacionan con madres que consumían en promedio al menos cinco bebidas por ocasión, por lo menos una vez a la semana.

De acuerdo con una revisión efectuada por E.K. Michaelis y M.L. Michaelis (1994), el alcohol puede actuar de manera directa sobre el tejido fetal, o de forma indirecta al alterar la placenta e impedir con ello que el feto reciba los nutrientes necesarios o bien al provocar deficiencias en la fisiología de la madre, por ejemplo desnutrición.

DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS IDENTIFICABLES DE ALTERACIONES CAUSADAS POR EL CONSUMO PRENATAL DE ALCOHOL

El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos de América utiliza los siguientes criterios para diagnosticar el *síndrome alcohólico fetal (FAS)*:

a) Antecedentes de exposición alcohólica prenatal
b) Alteraciones faciales características
c) Evidencia de retardo del crecimiento en al menos uno de los siguientes aspectos:
    - Bajo peso al nacer para la edad gestacional
    - Desaceleración del peso no atribuible a la nutrición
    - Peso bajo en relación con la talla
d) Al menos una de las siguientes evidencias de alteraciones en el SNC:
    - Tamaño del cráneo reducido al nacimiento
    - Anormalidades estructurales del cerebro (microcefalia, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa)

- Signos neurológicos suaves o blandos (inapropiados para la edad), como deterioro de las capacidades motoras finas, pérdida auditiva neurosensorial, problemas en la marcha, pobre coordinación ojo-mano)

Para el diagnóstico de FAS **sin exposición alcohólica materna confirmada** se considera la presencia de los criterios B, C y D.

Se diagnostica FAS **parcial con exposición alcohólica materna confirmada** ante la presencia de los siguientes criterios:

A. Antecedentes de exposición alcohólica prenatal.
B. Signos de la presencia de algunos componentes de las alteraciones faciales características.

Al menos una de las siguientes evidencias (C o D o E):

C. Evidencia de retardo en el crecimiento en al menos uno de los siguientes aspectos:
   - Bajo peso al nacer para la edad gestacional
   - Desaceleración del peso no atribuible a la nutrición
   - Peso bajo en relación con la talla
D. Al menos una de las siguientes evidencias de alteraciones en la formación y maduración del SNC:
   - Tamaño del cráneo reducido al nacimiento
   - Anormalidades estructurales del cerebro (microcefalia, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa)
   - Signos neurológicos suaves o blandos (inapropiados para la edad), como deterioro de las capacidades motoras finas, pérdida auditiva neurosensorial, problemas de la marcha, pobre coordinación ojo-mano)
E. Signos de un patrón complejo de anormalidades de conducta o cognitivas que son inconsistentes con el grado de desarrollo y que no pueden explicarse sólo por los antecedentes familiares o el ambiente, tales como dificultades de aprendizaje, déficit en el desempeño escolar, pobre control de impulsos, problemas en la percepción social, déficit en el lenguaje receptivo o expresivo, escasa capacidad para la abstracción o la metacognición, déficits específicos en capacidades matemáticas, problemas de memoria, atención o juicio.

Además, para todos los posibles diagnósticos ya mencionados, este mismo instituto señala las alteraciones clínicas en las que existen antecedentes de exposición materna al alcohol y en las que la investigación clínica o con animales ha relacionado la ingestión materna de alcohol con un resultado observado. Estos trastornos se agrupan en dos categorías que pueden superponerse. Si ambos diagnósticos están presentes, se deben notificar los dos.

1. Defectos del nacimiento relacionados con el alcohol (ARBD, por sus siglas en inglés). Se presenta una lista de anomalías congénitas, incluidas malformaciones y displasias.
   - Cardiacos: defectos auriculares septales, grandes vasos anormales, defectos ventriculares septales, tetralogía de Fallot.

- Esqueléticos: uñas hipoplásicas, clinodactilia, quinto dedo más corto, pecho excavado y tórax en quilla, sinostosis radioulnar, síndrome de Klippel-Feil, restricción de movimientos articulares, hemivértebra, camptodactilia, escoliosis.
- Renales: aplasia o displasia, duplicaciones ureterales, riñones hipoplásicos, hidronefrosis, riñones en herradura.
- Oculares: estrabismo, problemas refractarios secundarios a globos pequeños, anomalías retinales vasculares.
- Auditivos: pérdida auditiva conductiva o neurosensorial.
- Otras: se han descrito casi todas las malformación en pacientes con FAS. La especificidad de la etiología de la mayor parte de estas anomalías a la teratogénesis del alcohol es todavía incierta.

2. Para el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo relacionados el alcohol (ARND, por sus siglas en inglés) se requiere la presencia de:
   A. Alguna de las siguientes evidencias de anormalidades del neurodesarrollo:
      - Tamaño del cráneo reducido al nacimiento.
      - Anormalidades estructurales del cerebro (microcefalia, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelar).
      - Signos neurológicos suaves o blandos (inapropiados para la edad), como deterioro de las capacidades motoras finas, pérdida auditiva neurosensorial, problemas de la marcha, pobre coordinación ojo-mano).
   B. Signo de un patrón complejo de anormalidades de conducta o cognitivas que son inconsistentes con el grado de desarrollo y que no pueden explicarse sólo por antecedentes familiares o por el ambiente, tales como dificultades de aprendizaje, déficit en el desempeño escolar, pobre control de impulsos, problemas en percepción social, déficit en lenguaje receptivo o expresivo de alto nivel, pobre capacidad para la abstracción o la metacognición, déficits específicos en capacidades matemáticas, o problemas de memoria, atención o juicio.

Asimismo, se ha encontrado que el consumo de alcohol durante el embarazo es factor de riesgo para presentar labio con o sin paladar hendido (Omo-Aghoja *et al.*, 2010).

SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL (FAS)

En resumen, el síndrome alcohólico fetal o síndrome de alcoholismo fetal (FAS) se identifica por un patrón de anormalidades físicas, funcionales y del desarrollo.

En este apartado se describen tres tipos de características: signos faciales, anormalidades en el sistema nervioso central y trastornos en el desarrollo cognitivo y conductual.

Patrón distintivo de anomalías faciales

Los niños con FAS se caracterizan por una serie de signos faciales: labio superior delgado, nariz achatada, *philtrum* plano o hipoplásico, comisuras palpebrales cortas y cara aplanada, además de otras anomalías que se presentan con menos frecuencia. En la Universidad de

Washington se desarrolló el Código Diagnóstico de Cuatro Dígitos (*4-Digit Diagnostic Code*) con el que se puede realizar la medición de las alteraciones faciales vinculadas con el FAS (Astley & Clarren, 2000). En esta metodología se toman en cuenta la longitud de la comisura palpebral, la lisura del *philtrum* y la delgadez del labio superior para medir la expresión del fenotipo facial del FAS con base en una escala Likert. Este método se utiliza en numerosas investigaciones, aunque existen otros trabajos en los que se evalúan sólo la presencia o ausencia de otras características, además de las ya mencionadas.

En la actualidad se sabe que los rasgos faciales del FAS se producen sólo si la exposición al alcohol se realiza en un breve periodo del desarrollo embrionario temprano. Con la intención de determinar este periodo en seres humanos, Astley, Magnuson, Omnell y Clarren (1999) realizaron las medidas encefalométricas de las estructuras craneo-faciales en 18 primates no humanos expuestos cada semana al alcohol en su vida intrauterina. Las mediciones se llevaron a cabo a los meses uno, seis, 12 y 24 de edad para detectar en especial las anomalías frontonasales de acuerdo con el tiempo de exposición al alcohol. Los resultados obtenidos sugieren que puede haber una ventana de tiempo muy corta en una etapa muy temprana del embarazo en la que el alcohol provoca las alteraciones faciales (en estos primates ocurre entre los días 19 y 20 de gestación). De igual modo, señalan que dichas alteraciones se reconocen con facilidad a la edad de seis meses y son menos aparentes a los 12 y 24 meses de edad. En el caso de los seres humanos, si bien la permanencia de estas características depende de los grados de exposición (Streissguth, Bookstein & Barr, 1996), también se ha señalado que las características del fenotipo facial del FAS desaparecen o se atenúan al llegar a la adolescencia.

La posibilidad de que las facies del FAS se deban a que la exposición al alcohol sea durante una ventana de tiempo específica ha llevado a formular la hipótesis de que los rasgos faciales no indican en todos los casos una mayor gravedad y que un niño expuesto que no presenta el fenotipo facial del FAS no está menos afectado en otras áreas, como lo son sus capacidades cognitivas, en comparación con uno con el FAS completo (Connor, Sampson, Bookstein, Barr & Streissguth, 2000; Bookstein, Sampson, Streissguth & Connor, 2001); sin embargo, esta idea aún es objeto de controversia. Astley y Clarren (2001) encuentran que "la magnitud de la expresión del fenotipo facial del FAS se correlaciona significativamente con medidas estructurales, neurológicas y funcionales de daño cerebral", así como con el número de días por semana en los que se registró consumo materno de alcohol. Cuanto más evidentes son los rasgos faciales del FAS, más altas son las puntuaciones del Test Discriminativo Neurológico Rápido (QNST, por sus siglas en inglés), el cual refleja disfunción neurológica, y más bajo es el cociente intelectual total y las puntuaciones en pruebas o escalas de lenguaje o desarrollo temprano.

El retraso en el crecimiento esquelético es otra característica que se presenta en un alto porcentaje de niños expuestos al alcohol de forma prenatal, el cual puede tomarse en cuenta para el diagnóstico con mayor seguridad que el retraso en el peso (Habbick *et al.*, 1998). Estos resultados en niños coinciden con los informados en animales, en los que las crías expuestas de manera prenatal a altas dosis de alcohol presentaban un decremento del peso al nacer que recuperaban en las etapas tempranas de la vida posnatal (Mooney, Napper & West, 1996; Maier, Chen, Millar & West, 1997), a la vez que vez que se mantiene un déficit en el crecimiento somático (Maier *et al.*, 1997).

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LOS NIÑOS EXPUESTOS DE FORMA PRENATAL AL ALCOHOL

Las alteraciones que produce la exposición del feto al alcohol en distintas estructuras del cerebro y en las funciones de éstas se han estudiado de modo amplio. Tales anomalías pueden manifestarse en la forma de trastornos cognitivos, conductuales y sociales.

Los estudios para conocer los efectos del alcohol sobre las estructuras cerebrales se han realizado en animales. En seres humanos, estas investigaciones sólo pueden efectuarse mediante técnicas no invasivas como la resonancia magnética (MRI), la electroencefalografía (EEG), tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) y tomografía computarizada de emisión de positrón único (SPECT por sus siglas en inglés). Estas técnicas ofrecen la posibilidad de investigar las áreas afectadas en los cerebros de personas con exposición al alcohol (Maier & West, 2001).

En relación con los mecanismos subyacentes a las alteraciones propias de este síndrome, Ikonomidou *et al.*, (2000) comunicaron que el etanol actúa mediante un mecanismo dual: bloquea los receptores a glutamato NMDA a la vez que activa de forma excesiva a los receptores GABA, lo que produce una neurodegeneración apoptótica. De acuerdo con estos autores, la notable pérdida de neuronas cerebrales explica la disminución de masa cerebral y los consecuentes trastornos neuroconductuales que presentan los niños expuestos.

A través de estudios en animales se ha precisado que el cerebro anterior, el cerebelo y el tallo cerebral son estructuras cerebrales vulnerables al alcohol consumido en fase prenatal. Además, la exposición al alcohol durante el primer trimestre se correlaciona en alto grado con la disminución de peso del cerebro en general, y sobre todo del cerebro anterior, cerebelo y tallo cerebral, debido a que este trimestre es un periodo crítico del desarrollo de estructuras cerebrales (Maier *et al.*, 1997; Money *et al.*, 1996).

De igual forma, la exposición al alcohol durante el primer trimestre del embarazo se ha correlacionado con una menor densidad de células gliales en la neocorteza (Money *et al.*).

En humanos, los niños que han tenido una exposición prenatal masiva al alcohol también muestran cambios en la estructura y función cerebrales (Bookstein *et al.*, 2001). Varios estudios se han centrado en el cuerpo calloso. Bookstein *et al.*, (2001); Bookstein, Streissguth, Sampson, Connor y Barr (2002); Bookstein, Sampson, Connor y Streissguth (2002), mediante la resonancia magnética (MRI), encontraron diferencias entre un grupo control y el grupo de personas con FAS, en el tamaño y la forma del cuerpo calloso, en particular en la variación de la forma de éste. Asimismo, Autti-Rämo *et al.*, (2002) señalaron que el esplenio del cuerpo calloso es significativamente más pequeño en longitud y diámetro en las personas expuestas al alcohol antes de su nacimiento, en comparación con niños no expuestos. Las alteraciones en el cuerpo calloso se han vinculado con dificultades en la ejecución de tareas de discriminación táctil que implican transferencia interhemisférica (Roebuck, Mattson & Riley, 2002).

Comparaciones morfométricas cerebrales entre niños expuestos al alcohol y no expuestos señalan medidas menores en los niños expuestos al alcohol de forma prenatal en la extensión promedio de la superficie cerebral (Sowell, Thompson, Mattson *et al.*, 2002); las regiones corticales más afectadas parecen ser la parietal inferior (Sowell, Thompson,

Mattson *et al*. 2002; Archibald *et al.*, 2001) y la región perisilviana bilateral en la que se observa una diferencia de 4 a 6 mm (Sowell, Thompson, Mattson *et al.*, 2002). La corteza frontal anterior y orbital, en especial en el hemisferio izquierdo, también está reducida en grado considerable, mientras que la reducción es menor en la frontal dorsal (Sowell, Thompson, Mattson *et al.*, 2002). En los sujetos expuestos al alcohol también se ha informado una mayor densidad de materia gris (alrededor de 15%), sobre todo en la corteza parietal y la región perisilviana, aunada a una disminución de materia blanca en la región perisilviana bilateral y en el lóbulo temporal, en particular del lado izquierdo (Archibald *et al.*, 2001; Sowell, Thompson, Mattson *et al.*, 2002). En un estudio posterior, Sowell, Mattson, Kan *et al.*, (2008) observaron un aumento del grosor de la materia gris cortical en 21 sujetos de ocho a 21 años de edad con exposición prenatal grave al alcohol en comparación con el grupo control con edades semejantes, en áreas temporales bilaterales, parietales inferiores bilaterales y frontales del hemisferio derecho.

Medidas volumétricas también coinciden con volúmenes más reducidos en todas las regiones cerebrales, en especial en la región parietal, lo cual es consistente con la microcefalia observada en los niños con exposición alcohólica prenatal (Sowell, Thompson, Mattson *et al.*, 2002; Archibald et al., 2001). Las estructuras subcorticales que aparecen también afectadas en su volumen son el núcleo caudado, el hipocampo (Archibald *et al.*) y el mesencéfalo (Autti-Rämo *et al.*, 2002).

Además de las diferencias en la superficie y el volumen, se ha notificado una reducción significativa de la asimetría hemisférica sobre todo en la densidad de la materia gris en el lóbulo frontal de los sujetos expuestos, aun cuando el patrón regional de asimetría era igual al de los controles. La región de mayor asimetría alterada es la conjunción de las área 21, 22 y 27 de Brodmann. Las primeras dos se relacionan con el procesamiento del lenguaje y la última con el reconocimiento de objetos y caras (Sowell, Thompson, Peterson *et al.*, 2002).

De acuerdo con una revisión de E.K. Michaelis y M.L. Michaelis (1994), según sea la etapa de desarrollo, la exposición prenatal al alcohol puede alterar los procesos de división celular, migración, entre otros, en el cerebro del feto. Además, la susceptibilidad de las células nerviosas al alcohol varía de acuerdo con la etapa del desarrollo cerebral. Por ejemplo, las células de Purkinje muestran muy poca susceptibilidad durante la etapa de división celular; sin embargo, en una etapa posterior del desarrollo, cuando las células comienzan a mostrar rasgos de células maduras, las células de Purkinje son en particular vulnerables al alcohol. La exposición al alcohol también puede causar alteraciones en las células gliales y ello provoca que la glía radial se transforme de modo prematuro en astrocitos, lo cual interrumpe así la migración de las células que estaban unidas a ésta. De igual manera, pueden provocarse alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, en especial el del glutamato y el de la serotonina (E.K. Michaelis & M.L. Michaelis 1994; Bearer, 2001). Pese a la diversidad y abundancia de hallazgos, los mecanismos por los cuales el alcohol daña al feto no están todavía identificados con claridad. Es difícil establecer con precisión los mecanismos que contribuyen a dañar al feto expuesto al alcohol, ya que existe una gran variedad de factores, entre ellos el tiempo de exposición, la dosis y la etapa gestacional, que inciden de manera conjunta en la manifestación de las alteraciones.

CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS DE LOS NIÑOS EXPUESTOS DE FORMA PRENATAL AL ALCOHOL

Trastornos neurocognitivos de los niños con FAS de los niños expuestos de forma prenatal al alcohol sin FAS

Diversas investigaciones realizadas sobre niños expuestos prenatalmente al alcohol se han enfocado sobre todo en dos puntos de interés. Por un lado, a determinar si la exposición alcohólica prenatal representa un perfil cognitivo y conductual característico si por el contrario, los efectos son variados. Entre los déficits cognitivos detectados de modo consistente se encuentran: decremento del CI total, disminución de la velocidad del procesamiento de la información, problemas para mantener la atención, y dificultades en el lenguaje, la percepción visual y los diferentes tipos de memoria (Kodituwakku, 2007). Además, se ha especificado que la exposición al alcohol durante el primer y segundo trimestres es un predictor del CI total, capacidades verbales y abstracción (Willford, Leech & Day, 2006). Por otro lado, otro grupo de investigaciones busca conocer si los efectos del alcohol sobre las características cognitivas y conductuales de los niños difieren entre aquéllos con FAS y los que no cumplen con los criterios de diagnóstico, aun cuando se expusieron de forma prenatal al alcohol.

Por lo regular se consideraba que los niños con FAS tenían un deterioro cognitivo más acusado que los niños sin FAS, tras presuponer que la presencia de las características del FAS era equivalente a una exposición alcohólica prenatal más grave.

Sin embargo, los estudios que han descrito este tema encuentran una gran similitud en los perfiles de ambos grupos. Por ejemplo Mattson, Riley, Gramling, Delis y Jones (1998) y Schonfeld, Mattson y Lang (2001) encontraron una similitud en el CI Total en ambos grupos. Además del CI, Mattson *et al.*, (1998) evaluaron lenguaje, capacidades de aprendizaje verbal, memoria, capacidades académicas, velocidad de la motricidad fina y la integración visomotora en los niños expuestos al alcohol, con y sin el FAS. Los autores compararon la ejecución de estos dos grupos entre ellos y con los niños controles. Los resultados obtenidos revelan que ambos grupos de niños expuestos muestran déficit en capacidades evaluadas en comparación con el grupo control. Schonfeld *et al.*, (2001) también encontraron que el desempeño de los niños con FAS fue similar al de los niños sin FAS en las tares de fluidez verbal y no verbal.

La similitud en los perfiles entre ambos grupos lleva a pensar que el síndrome alcohólico fetal no es en todos los casos una manifestación más grave de los efectos teratogénicos del alcohol, sino que incluso en ausencia de las alteraciones físicas características de este síndrome, las alteraciones cognitivas pueden estar presentes en la misma magnitud.

Perfil cognitivo de los niños expuestos de forma prenatal al alcohol

Mattson *et al.*, (1998) comunicaron que los niños expuestos en fase prenatal al alcohol, con o sin diagnóstico de FAS, presentan un déficit en tareas relacionadas con la comprensión de palabras, capacidad de denominación, velocidad motora fina y coordinación viso-

motora, así como en áreas académicas. En cuanto a otras características cognitivas, los niños con FAS y aquéllos con trastornos relacionados con la exposición alcohólica prenatal presentan un desempeño más bajo en tareas que requieren capacidades visoespaciales, capacidades de cálculo y de ciertos tipos de memoria (Streissguth & O'Malley, 2000; Connor *et al.*, 2000). De la misma manera, Kodituwakku *et al.*, (2001) señalan que los niños expuestos, presenten o no el FAS, tienen mayor dificultad en la resolución de tareas intelectuales fluidas (como el test de matrices progresivas de Raven) respecto de las pruebas de inteligencia cristalizada, en las que se utiliza conocimiento ya establecido, como en el *Peabody* o el *Picture Vocabulary*, lo que sugiere dificultades en las funciones ejecutivas.

Los estudios longitudinales permiten conocer la evolución de las alteraciones cognitivas vinculadas con la exposición prenatal al alcohol y determinar si dichas alteraciones se modifican con la edad de los niños y la maduración de su SNC, o bien si muestran un carácter persistente a lo largo del desarrollo y la vida posterior. Son escasos los estudios longitudinales; algunos de ellos se enfocan en las características del CI, mientras que otros se encaminan a conocer variaciones en el perfil cognitivo relacionadas con la edad. En cuanto al primer aspecto, es decir, conocer las variaciones del CI a lo largo de la vida, Steinhausen y Spohr (1998) examinaron a 70 niños con FAS en dos ocasiones. Se observó que en cinco casos el nivel de funcionamiento de los niños había mejorado, en 15 de ellos se encontró un deterioro del CI y en los 50 restantes el grado de funcionamiento cognitivo permaneció constante. Otro estudio longitudinal es el de Korkman, Kettunen y Autti-Rämö (2003), quienes encontraron que los trastornos neurocognitivos observados en la adolescencia temprana tienden a generalizarse y estar presentes en varias capacidades que son relativamente complejas y muy demandantes de atención y memoria de trabajo.

En suma, algunos de los estudios revisados han analizado el perfil cognitivo de los niños expuestos al alcohol de forma prenatal y otros han identificado un retraso generalizado de su desarrollo. Un tercer grupo de estudios ha analizado la presencia de déficits en procesos cognitivos específicos tales como memoria, atención, capacidades de cálculo y funciones ejecutivas. A continuación, se revisan estos procesos por separado.

Memoria

Los hallazgos reportados hasta ahora en los estudios sobre la memoria en la población de interés no son concluyentes, dado que algunos de ellos consideran que existe una alteración en la memoria y que ésta es de carácter específico, con afectación de subtipos determinados de esta función, mientras que otros apuntan hacia un problema generalizado. Más aún, algunos especialistas han propuesto que no se trata de un trastorno de la memoria, sino más bien del aprendizaje de nueva información (Roebuck-Spencer & Mattson, 2004; Mattson, Schoenfeld & Riley, 2001).

Entre los déficits mnésicos específicos comunicados en niños con FAS destacan la memoria declarativa, incluidas la memoria a corto plazo, la memoria visoespacial (Streissguth & O´Malley, 2000; Sowell *et al.*, 2008) y la memoria espacial (Carmichael, Feldman, Streissguth, Sampson & Bookstein, 1998).

Por otro lado, la hipótesis que señala que en los niños con FAS, las alteraciones de la memoria son más globales que específicas, se apoya en los resultados del trabajo de Mattson

y Riley (1999) en el cual se indica que los niños expuestos mostraban alteraciones en la memoria explícita (recuerdo libre), pero no así en la memoria implícita.

Los estudios de tipo longitudinal han mostrado que el déficit en la memoria permanece por lo menos hasta la adolescencia. Por ejemplo, Streissguth, *et al.*, (1996) observaron que a los siete y los 11 años de edad los problemas de memoria en niños con exposición alcohólica prenatal se conservan en la memoria a corto plazo y la memoria espacial, en tanto que Willford, Richardosn, Leech y Day (2004) encontraron en adolescentes de 14 años de edad alteraciones en los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de información verbal (pares de palabras), pero no en tareas visoespaciales. El hecho de que a la edad de 10 años los niños del estudio de Willford *et al.*, no hayan evidenciado puntuaciones significativamente bajas en tareas de memoria verbal y que éstas resultaran así a los 14 años, lleva a estos autores a concluir que "existen efectos latentes de la exposición alcohólica prenatal que se expresan a lo largo del desarrollo y maduración del sistema nervioso central". Estos resultados sugieren, de acuerdo con los autores, que las dificultades en el aprendizaje pueden vincularse con los problemas en la memoria.

Atención

De igual forma, se han señalado dificultades de atención en niños con exposición alcohólica prenatal. De hecho, Ornoy y Ergaz (2010), al realizar una revisión de las publicaciones, concluyen que la exposición prenatal al alcohol es por sí misma un factor de riesgo para presentar déficit de atención con hiperactividad, al margen de algún otro factor familiar de riesgo.

Se han documentado alteraciones específicas en la atención visual (Peña Díaz Cortés, 2006), visoespacial y atención auditiva a corto plazo que se tornan evidentes a través de errores de omisión, errores de comisión y alta variabilidad en el tiempo de respuesta (Streissguth, *et al.*, 1996; Carmichael, *et al.*, 1998).

Dificultades de atención también se han constatado a través de reportes de maestros que señalan la presencia en estos niños de distractibilidad, pobre persistencia e intranquilidad (Streissguth *et al.*, 1996).

Las diferencias entre niños con FAS y niños con exposición prenatal al alcohol, pero que no llegan a cumplir los criterios de FAS, también han sido de interés en el estudio de la atención. Los hallazgos informados hasta ahora, si bien no son concluyentes, sugieren mayor afectación de los procesos de atención en los niños con FAS que en aquéllos con exposición prenatal al alcohol que no cumplen con todos los criterios para este diagnóstico. En efecto, al estudiar cuatro factores de atención: enfoque, cambió de foco atencional, mantenimiento y codificación, Coles (2001) reconoció que los niños con FAS obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los niños expuestos, pero sin FAS, y que los controles en las medidas relacionadas con la codificación y el cambio de foco atencional.

Procesamiento numérico

Los trabajos que incorporan en su diseño el estudio de las capacidades de cálculo señalan que dificultades en éstas son una constante en los niños con exposición prenatal al alcohol. Por ejemplo, Streissguth *et al.*, (1996) encuentran que la exposición prenatal al alcohol se correlaciona con dificultades en aritmética. Esta correlación es ya significativa en niños

que cursan primer año de primaria, pero en particular a la edad de 11 años la exposición prenatal al alcohol se vincula con un menor rendimiento en los exámenes de aritmética aplicados por la escuela.

De manera específica, se ha identificado en estos niños un déficit en estimación de cantidades y medidas (Mattson, Schoenfeld & Riley, 2001) y en cálculo aproximado y exacto (Kopera-Frye *et al.*, 1996). Estos últimos autores proponen que la exposición prenatal al alcohol causa alteraciones frontales bilaterales: las lesiones izquierdas son causantes de los problemas de cálculo exacto y las lesiones derechas tienen un efecto en la estimación cognitiva y en las capacidades de sustracción aproximada.

Funciones ejecutivas

El término de funciones ejecutivas es definido de diferente manera por varios autores durante todo el periodo del desarrollo histórico de este concepto. Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer (2004) consideran las funciones ejecutivas como de las más complejas del ser humano que están dirigidas a responder de manera adaptativa a las situaciones novedosas, además de ser base de muchas capacidades cognitivas, emocionales y sociales. Asimismo, según Connor *et al.*, (2000), estas funciones permiten al individuo orientarse hacia el futuro, implican la autorregulación de la conducta, la planeación, la flexibilidad cognitiva, la secuenciación de las acciones y la organización de la conducta.

En niños con exposición prenatal al alcohol se han detectado deficiencias en las capacidades de planeación (Kodituwakku *et al.*, 2001; Mattson *et al.*, 2001) y problemas en la estimación cognitiva similares a los observados en pacientes con daño frontal (Kopera-Frye *et al.*, 1996).

Otros dominios de las funciones ejecutivas valorados con frecuencia son la fluidez verbal y gráfica. En las pruebas de fluidez verbal, se solicita que se nombren palabras que comiencen con una letra en particular (fluidez fonémica) y otras en las que se pide que nombren palabras que pertenezcan a una categoría semántica, por ejemplo animales (fluidez semántica). Kodituwakku *et al.*, (2001) encontraron una mayor dificultad en las tareas de fluidez fonológica que en las de fluidez semántica en los niños con exposición prenatal al alcohol. Además de un menor desempeño en tareas de fluidez verbal, Mattson *et al.*, (2001) hallaron que los niños con exposición al alcohol también presentan dificultades en la fluidez no verbal.

Kodituwakku *et al.*, (2001) utilizaron una modificación del *Visual Discrimination Reversal Test*, el cual tiene la finalidad de medir las funciones ejecutivas relacionadas con las emociones, mediante tareas con estímulos recompensadores y no recompensadores. Los resultados mostraron que, en comparación con los sujetos controles, los niños y adolescentes expuestos tenían un desempeño más lento y tardaban más en alcanzar el criterio de aprendizaje, aun cuando se les otorgaba muchas oportunidades de práctica. En el estudio de Carmichael *et al.*, (1998) ya citado, en el que se utilizaron múltiples baterías para evaluar el funcionamiento neuropsicológico de adolescentes, se indicó que los adolescentes con FAS mostraban problemas en las funciones ejecutivas relacionados con la flexibilidad cognitiva, planeación, organización, así como frecuentes perseveraciones, incapacidad para guiar el comportamiento a través de la representación mental y menor velocidad de procesamiento.

Las dificultades en las funciones ejecutivas son todavía evidentes en adultos con FAS y con trastornos relacionados con la exposición alcohólica prenatal y son mayores de lo que se pudiera predecir si se relacionan con el CI total (Connor *et al.*, 2000). En este estudio se informó que las tareas que se ven directamente afectadas por la exposición prenatal al alcohol se relacionan con la capacidad para cambiar de tarea, para mantener una atención más compleja y las tareas que requieren capacidades visoespaciales y que exigen mantener y manipular la información en la memoria de trabajo ante la presencia de distractores. Hasta ahora no se ha encontrado una relación entre el grado de consumo de alcohol y el grado de alteración de las funciones ejecutivas en las personas afectadas (Kodituwakku *et al.*, 2001)

En resumen, es importante considerar que las capacidades cognitivas interactúan unas con otras y que dependen de otros subprocesos (y, desde luego, de la interacción de diferentes estructuras cerebrales), por lo que al hablar de que una de estas capacidades está alterada o no funciona de modo adecuado deben tomarse en cuenta las otras capacidades o subprocesos que pueden estar relacionados e incluso la manera y los instrumentos empleados para evaluarla. En este contexto, hasta la fecha se mantiene abierta la interrogante de si el alcohol provoca alteraciones en funciones cognitivas específicas o si se trata más bien de un déficit amplio y generalizado.

Déficits psicosociales y problemas de conducta

Con frecuencia se comunican problemas en las relaciones sociales entre los pacientes con exposición prenatal al alcohol, ya que por ejemplo pueden actuar sin pensar en las consecuencias de lo que hacen o pueden tener problemas al planear u organizar alguna actividad. De la misma manera, se les dificulta tener una vida independiente y pueden necesitar de alguien que los asesore en algunas actividades diarias (Kodituwakku *et al.*, 2001).

Los informes de los padres de niños con exposición prenatal al alcohol (con y sin FAS) indican que estos niños tienen un alto riesgo de presentar problemas de conducta en el hogar y la escuela, lo que dificulta aún más su éxito escolar (Mattson *et al.*, 2001); más aún, presentan mayor riesgo que los niños no expuestos de ser considerados como hiperactivos, disruptivos, impulsivos o delincuentes (Maier & West, 2001). Estas dificultades en el comportamiento ocurren en mayor grado de lo que se esperaría de acuerdo al CI de estos niños. Asimismo, los niños con exposición alcohólica fetal presentan una mayor incidencia en la manifestación de TDAH, trastorno depresivo, alteración del oposicionista desafiante, trastornos de la conducta y fobias específicas (Fryer, McGee, Matt, Riley & Mattson, 2007).

Si bien se ha sugerido que las deficiencias de las funciones ejecutivas pueden llegar a tener implicaciones en la vida diaria del niño, las características ambientales también pueden afectar su comportamiento. En realidad, Thomas, Kelly, Mattson y Riley (1998) encontraron que los niños con FAS obtuvieron puntaciones más bajas que los niños de otros dos grupos, uno pareado por el CI y otro por edad, en la Escala de Comportamiento Adaptativo de Vineland. Sus resultados sugieren que las incapacidades sociales observadas en estos niños no son resultado directo del deterioro en sus capacidades cognitivas. Sin embargo, tampoco se pueden atribuir estas dificultades tan sólo a la exposición alcohólica prenatal, ya que en este estudio no se valoraron el ambiente familiar ni el estilo de vida de

los niños. Los autores proponen por tanto que los problemas en las capacidades sociales podrían ser efecto de la interacción de la exposición alcohólica fetal con los factores ambientales, tales como un clima familiar caótico, aun cuando en el grupo de niños con síndrome alcohólico fetal no se encontraron diferencias entre aquellos que vivían con su madre biológica y los que eran adoptados o vivían con padres sustitutos.

Además, las incapacidades en el comportamiento social en los niños con FAS se acentúan con el paso del tiempo, quizá porque los requerimientos sociales se incrementan con la edad de la persona.

A través del *Child Behavior Checklist* (Achenbach, 1991), Steinhausen y Spohr (1998) encontraron variaciones y consistencias en las características conductuales de estos niños. Esta escala se aplicó en dos ocasiones durante la edad escolar de los niños tanto a padres como a maestros. La escala con mayor puntuación, por los padres y los maestros, fue la de problemas de atención y en segundo lugar la de relaciones sociales. A su vez, se observó una disminución de la puntuación de la subescala de retraimiento en la segunda evaluación en el cuestionario de padres y en el de maestros. El resto de las subescalas, sea en el cuestionario de padres o en el de maestros, tuvieron casi las mismas puntuaciones en las dos ocasiones que se aplicaron. Además, mayores puntuaciones en este cuestionario que equivalen a mayores dificultades se vinculan con mayores grados de exposición prenatal al alcohol (Sood *et al.*, 2001); las puntuaciones significativamente más altas correspondieron a comportamientos agresivos en niños con grados bajos de exposición (> 0 pero < 0.3 fl oz de alcohol absoluto/día) y a grandes exposiciones (> 0.3 fl oz de alcohol/absoluto/día) correspondieron a puntuaciones más altas en la escala de conductas delictivas y la escala total. Estos resultados sugieren que los problemas conductuales pueden ser evidentes aun ante grados bajos de exposición. De igual modo, la exposición prenatal al alcohol resultó ser un predictor significativo para otros comportamientos, como retraimiento y problemas de atención. Sin embargo, en este estudio, la psicopatología materna resultó ser el predictor más importante de los problemas de comportamiento.

Al igual que en el caso de las alteraciones neuropsicológicas, es difícil e incluso inadecuado atribuirle a la exposición alcohólica prenatal todas las alteraciones conductuales observadas en los niños expuestos, ya que existen otros muchos factores que varían con dicha exposición, tales como los factores familiares y el entorno social de la persona.

Con el objetivo de indagar sobre los efectos diferenciados de la exposición prenatal al alcohol y la vida en un ambiente alcoholizado, un estudio pionero en el que se comparó la ejecución de cinco niños con exposición prenatal al alcohol y seis niños sin este tipo de exposición, pero con madre alcohólica, identificó a través de la aplicación de la Evaluación Neuropsicológica Infantil – ENI (Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky, 2007) que ambos grupos obtuvieron puntuaciones escalares por debajo de la media en las tareas relacionadas con las capacidades visoespaciales (construcción con palillos). A su vez, en la tarea de atención visual, sólo el grupo con exposición prenatal obtuvo puntuaciones por debajo de la media. Ambos grupos presentaron un CI promedio. En relación con las características conductuales, ninguno de los niños con exposición prenatal al alcohol satisfizo los criterios para trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en tanto que tres del grupo de no expuestos presentaron características conductuales propias de este diagnóstico de acuerdo con las respuestas emitidas por los padres a un cuestionario específico. Los resultados obtenidos en el *Child Behavior Checklist* (Achenbach, 1991) muestran que

del grupo de niños con exposición prenatal, un niño obtuvo puntuaciones que rebasan los límites clínicos en la escala ansiedad/depresión, otro niño en la escala de retraimiento y en la de problemas sociales, así como otro más en la escala de ansiedad/depresión y problemas sociales. Para el grupo de niños no expuestos, dos presentan puntuaciones en los límites clínicos en la escala de retraimiento, otro en la de quejas somáticas, problemas sociales y problemas de atención y un tercer niño en las escalas de comportamiento delictivo y comportamiento agresivo. En resumen, tres niños de este grupo tienden a presentar conductas que reflejan problemas internalizantes, a la vez que en otro sus características conductuales pueden considerarse como externalizantes. Por consiguiente, los resultados de este estudio, aun cuando no pueden considerarse como concluyentes debido al tamaño de la muestra, sugieren que el ambiente familiar "alcoholizado" debido a la presencia de la madre alcohólica tiene efectos negativos en el desarrollo cognitivo y conductual de los niños (Peña Díaz Cortés, 2006).

CONCLUSIONES

Los estudios revisados sobre los efectos de la exposición prenatal al alcohol en el desarrollo físico, cognitivo y conductual permiten concluir que el alcohol es una sustancia teratogénica que afecta el desarrollo somático y del SNC, en los planos estructural y funcional. Las alteraciones cognitivas vinculadas con esta exposición pueden ser generalizadas o específicas y a la fecha no se ha definido un perfil neuropsicológico único relacionado con este problema. Los niños y adolescentes con antecedentes de exposición prenatal al alcohol presentan dificultades de adaptación social y problemas de conducta. La amplia constelación de alteraciones que se ha descrito en las publicaciones científicas es un móvil para la prevención del consumo de cualquier sustancia teratogénica durante el embarazo.

REFERENCIAS

Abel, E.L., Kruger, M.L., & Friedl, J. (1998).How do physicians define "light", "moderate" and "heavy drinking"? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(5), 979-984.

Achenbach, T.M. (1991). *Integrative Guide to the 1991 CBCL/4-18, YSR, and TRF Profiles.* Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychology.

American Psychiatric Association (2002). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4a. ed. rev.)*Washington, DC, EE.UU.: Elsevier Masson

Archibald, S., Fennena-Notestine, C., Gamst, A., Riley, E., Mattson, S., & Jernigan, T. (2001). Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 148-153.

Astley, S., & Clarren, S.K. (2001). Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. *Alcohol and Alcoholism*, 36(2), 147-159.

Astley, S.J.,& Clarren, S.K. (2000).Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-Digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism*, 35(4), 400-410.

Astley, S.J., Magnuson, S.L., Omnell, L.,& Clarren, S.K. (1999). Fetal alcohol syndrome: changes in craniofacial form with age, cognition and timing of ethanol exposure in the macaque. *Teratology*, *59*, 163-172.

Autti-Rämo I., Autti, T., Korkman, M., Kettunen, S., Salonen, O., & Valanne, L. (2002). MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44, 98-106.

Barr, H.M.,& Streissguth, A.P. (2001). Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(2), 283-286.

Bearer, C.F. (2001). Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Research & Health*, 25(3), 210-218.

Bookstein, F.L., Sampson, P.D., Connor, P.D., & Streissguth, A.P. (2002). Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *The Anatomical Record (New Anat.)*, 269, 162-164.

Bookstein, F.L., Sampson, P.D., Streissguth, A.P., & Connor, P.D. (2001). Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in the fetal-alcohol-affected brain. *Teratology*, 64, 4-32.

Bookstein, F.L., Streissguth, A.P., Sampson, P.D. Connor, P.D., & Barr, H.M. (2002). Callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *Neuroimage*, 15, 233-251.

Carmichael, O.H., Feldman, J.J., Streissguth, A.P., Sampson, P.D., & Bookstein, F.L. (1998). Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 22(9), 1998-2012.

Coles, C.D. (2001). Fetal alcohol exposure and attention: moving beyond ADHD. *Alcohol Research and Health*, 23(3), 199-203.

Connor, P.D., Sampson, P.D., Bookstein, F.L., Barr, H.M., & Streissguth, A.P. (2000). Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 331-354.

Fryer, S., McGee, Ch., Matt, G., Riley, E., & Mattson, S. (2007). Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*, 119, e733, DOI: 10.1542/peds.2006-1606

Guerri, C. (2010). Nuevos programas de información y prevención en Europa para reducir los riesgos del consumo de alcohol durante el embarazo y la aparición del síndrome alcohólico fetal y sus efectos relacionados. *Adicciones*, 22 (2), 97-100.

Habbick, B.F., Blakley, C., Houston, S., Snyder, R.E., Senthilselvan, A., & Nanson, J.L. (1998). Bone age and growth in fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(6), 1312-1316.

Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D.F., Koch, C., Genz, K., et al. (2000). Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 287, 1056-1059.

Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos de América

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Sokol, R. J., & Ager, J.W. (1996). Fetal alcohol effects in rats exposed pre-and postnatally to a low dose of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(2), 697-703.

Kodituwakku, P.W. (2007). Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 192-201.

Kodituwakku, P.W., Kalberg, W., & May, P.A. (2001).The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Research & Health*, 25(2),192-198.

Kopera-Frye, K., Dehaene, S., & Streissguth, A.P. (1996).Impairments of number processing induced by prenatal alcohol exposure. *Neuropsychologia*, 4(12), 1187-1196.

Korkman, M., Kettunen, S., & Autti-Rämö (2003).Neurocogntive impairment in early adolescence following prenatal alcohol exposure of varying duration. *Child Neuropsychology*, 9(2), 117-128.

Leonard, K.,& Das Eiden, R. (2002). Cognitive functioning among infants of alcoholic fathers. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 139-147.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., & Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a. ed.). New York, NY, E.E. U.U.: Oxford University Press.

Maier, S.E., & West, J.R. (2001). Drinking patterns and alcohol related birth defects. *Alcohol Research & Health*, 25(3),168-174.

Maier, S.E., Chen, W.A., Millar, J.A., & West, J.R. (1997). Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: regional differences in alcohol induced microencephaly as a funtion of the timing of binge-like alcohol exposure during rat brain development. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21(8),1418-1428.

Mattson, N.L., Riley, E.P., Gramling, L., Delis, D.C., & Jones, K.L. (1998). Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with or without physical features of Fetal Alcohol Syndrome. *Neuropsychology*, 12(1), 146-153.

Mattson, S.N.,& Riley, E.P. (1999). Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 462-471.

Mattson, S.N., Schoenfeld, A.M., & Riley, E.P. (2001).Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Research & Health*, 25(3), 185-191.

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Ostrosky, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil—ENI* (*Child Neuropsychological Assessment*).Mexico D.F., Mexico: Manual Moderno/ Universidad de Guadalajara/UNAM.

Michaelis, E.K.,& Michaelis, M.L. (1994). Cellular and molecular bases of alcohol's teratogenic effects. *Alcohol Research & Health*, 18(1), 17-20.

Mooney, S.M., Napper, R.M., & West, J.R. (1996). Long term effect of postnatal alcohol exposure on the number of cells in the neocortex of the rat: a stereological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(2), 615-623.

Omo-Aghoja, V.W., Omo-Aghoja, L.O., Ugboko, V.I., Obuekwe, O.N., Saheeb, B.D., Feyi-Waboso, P., et al. (2010). Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. *African Health Sciences*, 10 (1), 31-39.

Ornoy, A., & Ergaz, Z. (2010). Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. [Versión electrónica], *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 364-379.

Peña Díaz Cortés, J. (2006). *Perfil Neuropsicológico de niños con exposición fetal al alcohol*. Tesis de maestría no publicada, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Peña, J.,& Matute, E. (2010). Consumo de alcohol en mujeres embarazadas atendidas en el hospital civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, entre 1991 y 1998. *Revista Espiral - Estudios sobre Estado y Sociedad*, XVI, 47, 211-229.

Roebuck, T.M., Mattson, S.N., & Riley, E.P. (2002).Interhemisferic transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(12), 1863-1871.

Roebuck-Spencer, T., & Mattson, S. (2004). Implicit strategy affects learning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(9), 1424-1431.

Sampson, P.D., Bookstein, F.L., Little, R.E., Clarren, S.K., Dehaene, P., & Hanson, J.W. (1997). Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol related neurodevelopmental disorder. *Teratology*, 56, 317-326.

Schonfeld, A.M., Mattson, S.N., & Lang, A.R. (2001). Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Journal of Studies on Alcohol*, 62(2), 236-246.

Secretaría de Salud Gobierno Federal, Comisión Nacional contra las Adicciones. (s.f.). *Encuesta nacional de adicciones, ENA 2008*. Recuperado 30 de septiembre de 2011, de http://www.conadic.salud.gob.mx/pie/ena2008.html

Sood, B., Delaney-Black, V., Covington, Ch., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., Templin, T., et al. (2001). Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect [Versión electrónica]. *Pediatrics*, 108(2), E34.

Sowell, E., Mattson, S., Kan, E., Thompson, P., Riley, E. & Toga, A. (2008). Abnormal cortical thickness and brain-- behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex*, 18, 136-144. doi:10.1093/cercor/bhm039

Sowell, E., Thompson, P., Mattson, S., Tessner K., Jernigan, T., Riley, E., et al. (2002). Regional brain shape abnormalities persist in to adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex*, 12, 856-865.

Sowell, E., Thompson, P., Peterson, B., Mattson, S., Welcome, S., Henkenius, A., et al. (2002). Mapping cortical gray matter asymmetry patterns in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. *NeuroImage*, 17, 1807-1819.

Sowell, E., Thompson, S., Mattson, S., Tessner, K., Jernigan, T., Riley, E., et al. (2001). Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, 12(3), 515-523.

Steinhausen, H.C., & Spohr, H.L. (1998). Long term outcomes in children with fetal alcohol syndrome: psychopathology, behavior and intelligence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(2), 334-338.

Streissguth, A.P. (2001). Recent advances in fetal alcohol syndrome and alcohol use in pregnancy. En D.P. Agarwal & H.K. Seitz (Eds.). *Alcohol in health and Disease* (pp. 303-324). New York, NY, E.E. U.U.: Marcel Dekker, Inc.

Streissguth, A.P., Bookstein, F.L.,& Barr, H.M. (1996). A dose-response study of the enduring effects of prenatal alcohol exposure: birth to 14 years. En H.L. Spohr & H.Ch. Steinhausen (Eds.). *Alcohol, pregnancy and the developing child* (pp. 141-168). Cambridge, Great Britain: Cambridge University Press.

Streissguth, A.P., & O'Malley, K. (2000). Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders.*Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 5(3), 177-190.

Thomas, S.E., Kelly, S.J., Mattson, S.N., & Riley, E.P. (1998). Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those children with similar IQ scores and normal controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *22(2)*, 528-533.

Todorow, M., Moore, Th. E., & Koren, G. (2010). Investigating the effects of low to moderate levels of prenatal alcohol exposure on child behaviour: A critical review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 17 (2): e323-e330.

Willford, J.A., Leech, S.L. & Day, N.L. (2006). Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(6), 1051-1059.

Willford, J.A., Richardosn, G.A., Leech, S.L., & Day, N.L. (2004). Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(3), 497-507.

Capítulo 5



Abuso de drogas en la etapa perinatal y daño neurológico al feto, el recién nacido y en las edades pediátricas

José Alfonso Gutiérrez Padilla
y Graciela Jiménez Almaraz

INTRODUCCIÓN

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a las drogas como cualquier sustancia química que modifica los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos o los organismos; por su parte, la dependencia o adicción a las drogas se definió como el grupo de síntomas cognitivos, fisiológicos y del comportamiento vinculados con el deterioro del control sobre el consumo repetido de una o varias sustancias psicoactivas, de forma periódica, con un deseo compulsivo de consumir la sustancia. Por lo general hay criterios de "tolerancia" y un síndrome de abstinencia secundario a la carencia de exposición a la droga (OMS, 1994).

El consumo nocivo de alcohol, pulque, aguamiel, mezcal, raicilla, extractos del agave, psicofármacos, hongos, peyote, marihuana, entre otras drogas en México, es un problema de considerable arraigo social que se ha incrementado en los últimos años. Debido a sus importantes consecuencias sociales y sanitarias, en especial cuando actúan como agentes teratogénicos en los fetos y recién nacidos al consumirse en el embarazo, con incremento de los costos de salud, se han desarrollado acciones encaminadas a la prevención y atención del consumo del alcohol y otras drogas en México, sobre todo con la creación de los centros "Nueva Vida", cuya misión es la sensibilización sobre las consecuencias negativas

relacionadas con el consumo del alcohol, factores de riesgo, protección, detección, orientación y consejería en adicciones (Adicciones, 2011).

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición revisada (DSM-IV-TR, 2000), en el apartado de trastornos relacionados con sustancias, que son los vinculados con el consumo de drogas de abuso, efectos secundarios de fármacos y exposición a sustancias tóxicas, cada sustancia psicoactiva se clasifica en 11 clases de drogas básicas: alcohol, anfetaminas, cafeína, marihuana, cocaína, alucinógenos (LSD, éxtasis), inhalantes (pegamento, solventes), nicotina, opioides (heroína, morfina), fenciclidina (PCP, polvo de ángel), sedantes o hipnóticos (como el diazepam), además de una categoría general de "otras" que incluyen sustancias menos comunes y fármacos de venta libre.

Existen varias clasificaciones de las drogas. Éstas se pueden dividir en legales, como alcohol, tabaco, fármacos de prescripción médica, pegamento y solventes para uso doméstico o industrial, e ilegales como marihuana, cocaína, heroína, LSD, éxtasis, entre muchas otras. Según la Organización Panamericana de Salud (OPS, 2009), las sustancias psicoactivas son las que tienen la capacidad de cambiar la consciencia, el humor y los pensamiento (OMS, 2004). En general, las drogas más comunes se pueden agrupar en cuatro categorías:

- **Alucinógenos:** cannabis, fenciclidina (PCP) y dietilamida del ácido lisérgico (LSD)
- **Estimulantes:** cocaína, anfetaminas y éxtasis
- **Opioides:** morfina y heroína
- **Depresores:** alcohol, sedantes/hipnóticos e inhalantes/solventes volátiles

Tal y como se ha reiterado en este texto, el consumo de drogas constituye un fenómeno creciente que daña de maneras diversas a los individuos. Aunque las drogas ilegales se utilizan con más frecuencia en los países de mayor ingreso de América, las consecuencias de la dependencia de las drogas, que se manifiesta en enfermedades, discapacidad y muerte, son más notorias por desgracia en países subdesarrollados en donde las personas tienen menos acceso a los servicios de salud (OPS, 2009). En México, las principales drogas ilegales de mayor consumo son la marihuana, cocaína y estimulantes como las anfetaminas, en grado tal que reportes recientes muestran que en poco tiempo el consumo se cuadruplicó (SSP, 2011).

La gran mayoría de las drogas ilícitas tiene como destino el mercado de EUA, principal consumidor de ese tipo de drogas (Notimex, 2011). Una cantidad considerable de la cocaína y la heroína de Colombia que llegan a EUA ingresa al país desde México. Además, México es el más importante productor de heroína para el mercado estadounidense y el principal proveedor extranjero de cannabis y metanfetaminas (OPS, 2010).

En las últimas décadas, el consumo y abuso en los adolescentes de drogas lícitas o ilícitas se han considerado un grave problema de salud pública, tanto en el ámbito internacional como en el nacional. Esto se debe sobre todo a que la edad de consumo es cada vez menor, así como a una mayor disponibilidad de drogas ilegales (Capítulo III, 2012). Según la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA), en el 2008 el número de personas adictas a drogas ilegales se acrecentó, en particular por la disponibilidad de las drogas como marihuana, cocaína, *crack*, metanfetaminas y sus combinaciones entre la población joven de 12 a 25 años; las de menor frecuencia de consumo son los alucinógenos, los inhalables y

la heroína (Arriola, 2008). En lo referente al consumo de drogas ilegales, los hombres presentan mayor prevalencia (4:1; ENA, 2008). No obstante, el índice de crecimiento del consumo es mayor en las mujeres, en quienes el consumo de drogas ilegales se duplicó entre los años 2002 y 2008. En los estudios de Gutiérrez *et al.*, (2006) se ha informado una elevada prevalencia de consumo de drogas en grupos poblacionales específicos, como el caso de los estudiantes de la Universidad de Guadalajara, quienes presentan mayor probabilidad de uso, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas como: tabaco, alcohol y drogas ilícitas por sus características biopsicosociales.

En México se han incrementado los riesgos relacionados con los estilos de vida poco saludables, como el tabaquismo, el consumo de drogas y las prácticas sexuales de riesgo. Además de éstas cabe mencionar a la desnutrición infantil, que si bien ha disminuido aún es vigente sobre todo en áreas rurales del sur del país. Los adolescentes presentan una prevalencia muy alta de embarazos y un mayor riesgo de mortalidad materna, en especial en las edades de 10 a 14 años (Programa Nacional de Salud 2007-2012). La población joven es muy susceptible al consumo de drogas (Martínez *et al.*, 2006) y según la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2008) este incremento se ha observado en la edad más fecunda, lo que ha ocasionado un mayor número de embarazos con exposición intrauterina a drogas, por lo que resulta necesario crear programas que fortalezcan estilos de vida saludables, fomenten el autocuidado y prevengan enfermedades y discapacidades.

Cada vez son más las mujeres que se inician en la ingestión de drogas; es por ello que la atención y el establecimiento de medidas que lleven a su prevención y control son de alta prioridad entre este grupo poblacional (Gutiérrez-Padilla, 2006). Dichas cifras resultan en un incremento del consumo entre mujeres de edad reproductiva y por consiguiente durante el embarazo. De las mujeres adictas que se embarazan, un número significativo corresponde a adolescentes, a lo que se agrega el consumo de varias drogas, bajo nivel socioeconómico, desnutrición, baja escolaridad y una menor percepción del riesgo que implica el consumo (ENA, 2008). Por lo general, el consumo de alcohol se inicia entre los 14 y 18 años. Su ingestión durante el embarazo eleva el riesgo de aborto espontáneo y esterilidad. En realidad, algunos estudios han demostrado que muchas sustancias cruzan la barrera placentaria, entre ellas el alcohol, lo que convierte al feto en un sujeto pasivo de la toxicomanía materna, con mayor susceptibilidad a presentar el denominado síndrome alcohólico fetal (FAS, por sus siglas en inglés; Alvear *et al.*, 1998).

Por otra parte, se ha informado que el consumo de tabaco por mujeres embarazadas se ha vinculado con abortos espontáneos, rotura prematura de membranas, bajo peso, problemas respiratorios (apnea), síndrome de muerte súbita, prematuros con determinado grado de hipoxia e isquemia (Swamy *et al.*, 2009), mientras que la cocaína puede provocar separación prematura de placenta, lo que ocasiona mayor índice de abortos espontáneos, disminución del perímetro cefálico, infartos cerebrales perinatales, bajas puntuaciones en la calificación de Apgar, alteraciones neurológicas como patrones de sueño alterado, temblores, hipertonía, hipotonía, irritabilidad y convulsiones, que pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento y durar varios días (Seidel *et al.*, 1998). Los efectos de las drogas son diversos y dependen de la susceptibilidad y vulnerabilidad individual, así como también del tipo de droga consumida, la frecuencia de uso, la combinación de drogas, la etapa gestacional y la intensidad del consumo.

Aún en la actualidad existe controversia acerca del deterioro que causan las diferentes drogas en el desarrollo cognoscitivo de los niños con exposición intrauterina, en particular en lo que respecta al peso específico de factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo del feto. Esta controversia se debe en buena medida a problemas metodológicos en las investigaciones precedentes, que podrían modificar los resultados y su interpretación. Debe resaltarse el uso más extenso de técnicas de exploración neurofisiológicas que pueden ser de gran utilidad para la detección temprana de afectación en el neurodesarrollo, dado que tienen bajo costo, no son invasivas, poseen buena resolución temporal, y son fáciles y prácticas en su instrumentación, lo que haría posible evaluar, detectar y tratar en fase temprana una lesión potencial del sistema nervioso central (SNC) en estos niños. El cuadro 5-1 resume la utilidad de diferentes técnicas de imagen para la exploración de trastornos en el sistema nervioso central (SNC) relacionados con el consumo de drogas.

El embarazo no es un periodo de tregua para dejar de consumir drogas; todas las drogas cruzan la barrera placentaria con libertad y producen malformación o daños somáticos y del SNC, desde leves hasta muy graves. A través de múltiples mecanismos, todas las drogas de abuso pueden provocar cambios moleculares y celulares que conducen en última instancia a cambios en la migración neuronal, la estructura celular, la dinámica de los neurotransmisores y la formación integral del cerebro. Es probable que estas alteraciones se vinculen con una serie de cambios conductuales, cognitivos y de ajuste ambiental que sobrevienen con posterioridad.

El desarrollo del SNC comprende un periodo temprano de la organogénesis en el que tiene lugar la división y migración celular dentro del tejido nervioso. En las primeras 20 semanas de gestación, la exposición a drogas puede ocasionar daño en la citogénesis y la migración celular. En el segundo trimestre de la gestación, el daño ocurre durante el crecimiento cerebral y la diferenciación. Los cuadros 5-2 y 5-3 muestran las alteraciones neurológicas fetales y pediátricas relacionadas más a menudo con las drogas.

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR EL ALCOHOL

A nivel mundial, el consumo de alcohol constituye una de las causas principales de muerte y morbilidad de otras enfermedades, sobre todo de índole social, como violencia, suicidio, ausentismo laboral, que trae como consecuencia atención infantil pobre, maltrato de menores, y exposición intrauterina a alcohol, entre otras. Es el primer factor de riesgo en América, sobre todo en México, Brasil y el resto de Latinoamérica. Asimismo, el consumo *per cápita* de alcohol en México es de 8.7 L en promedio; la media global del mundo es de unos 6.2 L. Las consecuencias del consumo de alcohol sobre las enfermedades y traumatismos están determinadas en buena medida por el volumen total de alcohol ingerido y las características en la forma de beber. La forma de consumo de alcohol típica en la población mexicana es de grandes cantidades (cinco copas o más para hombres y cuatro copas o más para mujeres) por ocasión de consumo. Se puede afirmar que si bien no beben con regularidad, cuando lo hacen ingieren en grandes cantidades; el tequila en Jalisco es la bebida alcohólica más consumida, mientras que la cerveza lo es a nivel nacional (CONADIC, 2011). El consumo de alcohol en México es uno de los principales factores de riesgo de muerte prematura. Varios estudios con mujeres embarazadas y consumidoras

Cuadro 5-1. Diferentes técnicas de imagen utilizadas en la exploración del SNC

Herramienta de visualización	Imágenes de resonancia magnética	Resonancia magnética funcional	Resonancia magnética (análisis espectroscópico)	Medicina nuclear (PET y SPECT)	Resonancia magnética (tensor de difusión)
Objeto de medición	Morfología y tamaño de órganos cerebrales	Cambios en el flujo sanguíneo relacionados con la actividad metabólica cerebral	Revela la concentración y localización de químicos	Distribución cerebral (radiotrazadores) después de la inyección por vía sanguínea	Grado de organización tisular microestructural
Utilización en estudios de adicciones	Visualiza alteraciones en la forma y tamaño del tejido cerebral	Determina el grado de activación de regiones cerebrales en relación con la exposición a drogas	Detecta metabolitos derivados del consumo de drogas	Exploran la función de la dopamina en la adicción	Valora la integridad de la sustancia blanca
Ejemplo de hallazgos	Reducción del tamaño del cuerpo calloso	Reducción de la activación de lóbulos frontales	Reducción de la concentración de N-acetil-aspartato	Relación entre el paso de la dopamina por el estriado y la sensación de euforia	Reducción de los tractos de fibras neuronales

Cuadro 5-2. Alteraciones neurológicas fetales y pediátricas relacionadas con el consumo materno de drogas durante la gestación

Tipo de alteración	Periodo de gestación	Drogas o psicofármacos	Órganos y sistemas afectados (alteración clínica)
Retraso del crecimiento	**1 a 3**	Alcohol, tabaco, marihuana, cocaína benzodiazepinas, inhalantes ("tonsol", solventes, *crack*, cristal)	Déficit motor; disminución de talla y perímetro cefálico (del nacimiento a los 14 años). Sordera, menor peso cerebral y bajo peso corporal. Malformaciones cardiovasculares y de las extremidades; trastornos del sueño; disminución del hipocampo y cuerpo calloso; dificultad respiratoria, hipoxia, apnea, síndrome de muerte súbita
Síndrome alcohólico fetal	**1 a 3**	Alcohol	1) El niño exhibe alguna deformación facial 2) Alguna anomalía congénita (cardiaca, renal, ocular o auditiva) 3) Déficit en el neurodesarrollo o neuroconductual sin anormalidad facial 4) Presencia de los tres déficit previos: anormalidad facial + anormalidad congénita + problemas en el desarrollo o comportamiento (alteraciones en funciones ejecutivas, impulsividad, dificultades de memoria, atención)
Síndrome de abstinencia (aparece en las 24 h posteriores al parto y continúa hasta los 18 meses)	**2 a 3**	Alcohol, tabaco marihuana, cocaína antidepresivos, "tonsol", *crack*, cristal	Alteraciones del SNC (llanto inexplicable, irritabilidad) Alteraciones vegetativas (sudoración, fiebre) Alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea, rechazo al alimento, hiperfagia, reflujo gastroesofágico) Hiperactividad, succión deficiente, temblores, convulsiones, hiperacusia, inestabilidad vasomotora, aumento del tono y alteraciones del sueño
Alteraciones conductuales	**1 a 3**	Cocaína, tabaco	Alteración del SNC, déficit de atención e hiperactividad. Trastornos de la conducta; incremento del alerta

Alteraciones emocionales	**1 a 3**	Alcohol, cocaína	Depresión, trastornos psiquiátricos, agresividad (1a 5 años). Ansiedad, personalidad antisocial, ataques de pánico, enuresis
Alteraciones cognitivas	**1 a 3**	Alcohol, cocaína	A mayor consumo mayor discapacidad intelectual; alteraciones de lenguaje, audición; trastornos del aprendizaje; dificultad en el procesamiento de información; retraso en el desarrollo cognitivo; alteraciones de la memoria; alteración de funciones ejecutivas
Vida diaria	**1 a 3**	Alcohol, cocaína, tabaco, marihuana	Delincuencia + vulnerabilidad en problemas académicos y sociales; desnutrición; sin cuidados ginecológicos; marginación; bajo nivel de escolaridad

Modificado a partir de González-Garrido, A.A., Gutiérrez Padilla, J.A., & Gómez-Velázquez, F.R. (2006). Exposición intrauterina a drogas. ¿Deterioro determinista del desarrollo infantil? *Anuario de Investigación en Adicciones, 7(1)*, 36-49.

Cuadro 5-3. Estudios integradores sobre las alteraciones neurológicas fetales y pediátricas vinculadas con el consumo materno de drogas durante la gestación

Periodo de gestación	Drogas o psicofármacos	Órganos y sistemas afectados (alteración clínica)
1- 3 trimestre	Marihuana, cocaína, alcohol, tabaco Inhalantes: cemento, tonsol, aguarrás Antidepresivos, metanfetaminas, éxtasis (MDMA)	Reportes en la clase media de México, D.F. y área metropolitana Alcohol y marihuana: más frecuente en estudiantes de escuela media, media superior y superior, en zona de clase media alta Inhalantes: más frecuente en estudiantes de escuelas de bajos recursos Mujeres estudiantes: tranquilizantes y estimulantes. Hombres estudiantes: cannabis (Castro y Valencia, 1980) Heroína: daño neurológico en padre y madre dependientes de heroína, sobre todo por privación ambiental Madre dependiente: bajo peso al nacer, disminución del perímetro cefálico, dificultad de aprendizaje (Wilson *et al.*, 1979) Padres dependientes: hiperactividad, inatención, problemas del comportamiento (Omoy *et al.*, 2006) Estudios con inmigrantes indocumentados varones en situación de vulnerabilidad (sin acompañamiento familiar, menores de edad de 14-17 años que viven en la calle). Inhalación de solventes: pintura, alternados con tranquilizantes. Hachís, alcohol (cuando es posible). Tabaco de forma habitual y cocaína en jóvenes mayores con más tiempo en la calle (Fundación Salud Comunitaria, s.f.) Inhalantes: droga de inicio en menores de 12 a 17 años (NIDA, 2009) Se observa en clase media alta Éxtasis: estudios en animales expuestos *in utero*: temblores, problemas de aprendizaje y memoria a largo plazo En mujeres de clase media con educación universitaria. Ante el consumo antes y durante el embarazo de éxtasis, los niños presentaron problemas motores (Singer *et al.*, 2012)

Modificado a partir de González-Garrido, A.A., Gutiérrez Padilla, J.A., & Gómez-Velázquez, F.R. (2006). Exposición intrauterina a drogas. ¿Deterioro determinista del desarrollo infantil? *Anuario de Investigación en Adicciones*, 7(1), 36-49.

de alcohol han señalado que las estadounidenses consumen el doble de alcohol que las mujeres mexicanas, pero en la población mexicana se observa mayor intoxicación, con más de 200 ml de alcohol por ocasión (Romero-Mendoza & Gómez-Castro, 1997). En las embarazadas, el consumo de alcohol puede provocar síndrome alcohólico fetal, discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, bajo peso y parto prematuro (OMS, 2011). La figura 5-1 muestra las implicaciones del etanol como agente patogénico en distintas alteraciones del SNC.

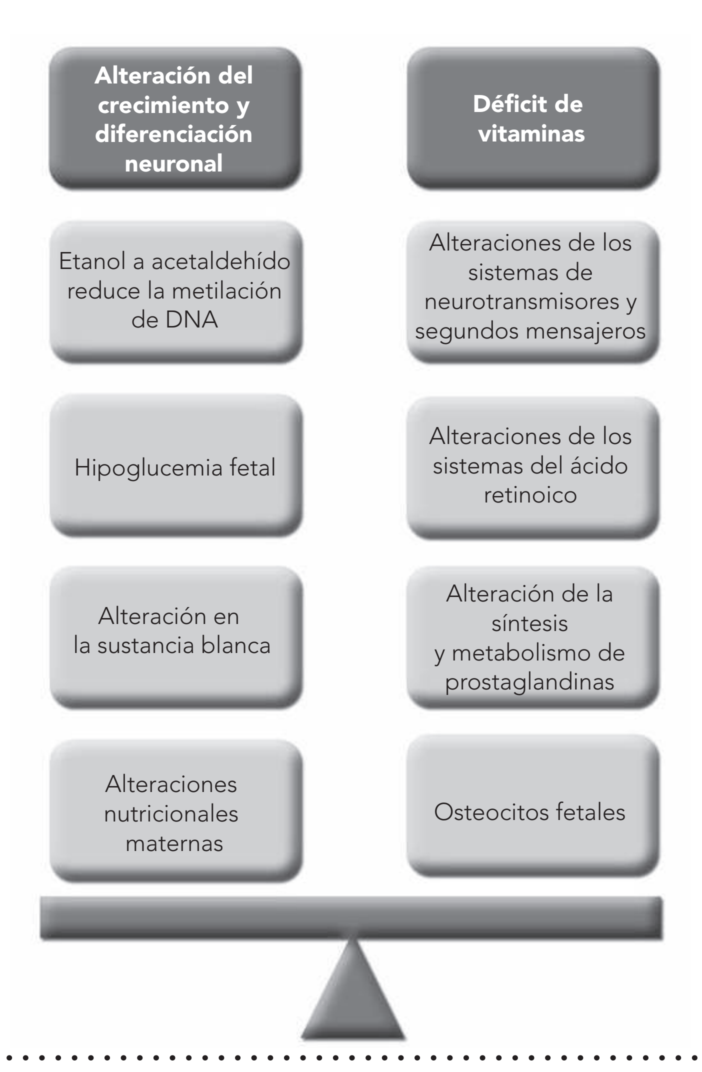


Figura 5-1. Implicaciones del etanol como factor patogénico.
Modificado a partir de Gutiérrez-Padilla, J.A., Gómez -Velázquez, F.R., González- Garrido, A.A. (2002). Síndrome del feto alcohólico y trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol. *Anuario de Investigación en Adicciones, (3),* 66-74.

El espectro de drogas consumidas por las mujeres en edad fecunda se ha diversificado y es frecuente el uso combinado, lo que hace difícil atribuir un determinado efecto sobre el recién nacido a una droga específica. El término síndrome de abstinencia neonatal fue utilizado para describir el retiro de opioides, pero en la actualidad se ha empleado para la interrupción de otras drogas (Díez-Delgado Rubio, 2001). Este trastorno afecta al SNC al producir hipersensibilidad, problemas respiratorios, disfunción autonómica y problemas gastrointestinales y su gravedad depende del tipo de droga, el tiempo y duración de la exposición, el tipo de metabolito y la excreción de la madre y el feto (los síntomas pueden aparecer hasta 72 h después del nacimiento). En general, la respuesta a la droga en el recién nacido es similar a la del adulto por compartir la misma organización neurológica (Tucker, 2003). El síndrome de abstinencia se caracteriza por alteraciones del ciclo vigilia/sueño, inestabilidad térmica, taquipnea o apnea, diarrea, diaforesis, rinorrea, temblor, hiperreflexia, hipertonía y convulsiones. Los defectos congénitos de las extremidades son relativamente frecuentes y se han relacionado con una probable patogenia vascular. La microcefalia es prácticamente constante y se acompaña de discapacidad intelectual en 75 a 90% de los casos (Gutiérrez-Padilla *et al.*, 2002).

Ciertas características maternas indican que ingirió drogas durante el embarazo: falta de control prenatal, desprendimiento prematuro de placenta, hipertensión, cambios súbitos de humor, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, abortos previos repetidos. Algunas características que pueden llevar a sospechar que el recién nacido estuvo expuesto a drogas *in utero* son prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, anormalidades faciales, reflejos hiperactivos, temblores, mioclonías, sudoración, convulsiones, fiebre, bostezo frecuente, estornudos, apneas, regurgitaciones, vómito (Matic, 2008), malformaciones urogenitales, enterocolitis necrosante en recién nacidos de término sanos y procesos vasculares atípicos (Díez-Delgado Rubio, 2001).

La escala más usada para evaluar al recién nacido con síndrome de abstinencia neonatal es la desarrollada por Finnegan para valorar este tipo de síntomas. El análisis de orina del recién nacido es el mejor método de investigación para detectar el consumo materno de la droga. Otros tipos de pruebas son el análisis de pelo, uñas y meconio, que en general son pruebas costosas, pero que permiten detectar drogas desde la 18° semana de gestación, cuando comienzan a acumularse en el meconio. Este examen, por ejemplo, determina de modo confiable la exposición acumulativa a la cocaína y sus metabolitos. El alcohol se detecta en sangre sólo 12 h después de la ingestión. Por otra parte, la cocaína se puede detectar en orina 6 a 8 h tras el uso en la madre y hasta 48 a 72 h en el recién nacido. La detección de drogas depende de muchas variables, incluidos metabolismo individual de la droga, estado de hidratación, vía de administración y frecuencia de la ingestión (Matic, 2008). El síndrome de abstinencia parece presentarse con mayor frecuencia después de la exposición del feto a opiáceos; los análisis de pelo del recién nacido confirman la exposición intrauterina a drogas, en especial a opiáceos y sobre todo cuando los resultados de análisis de meconio son negativos (Vinner *et al.*, 2003).

Tucker (2003) menciona que las drogas en la madre pueden alterar y producir cambios fisiológicos en el embarazo como incremento del volumen del plasma, alteración de la motilidad gastrointestinal, cambios en la función renal. La placenta, la edad gestacional y la maduración enzimática hepática proporcionan una pequeña protección al feto ante las drogas. Éstas cruzan la placenta por difusión, pero cuando la placenta madura la dis-

tancia entre la sangre maternal y el feto decrece y se incrementan el número y el tamaño de los capilares, con lo que pasa más droga al feto en el tercer trimestre que en el primero.

Las consecuencias de la exposición al alcohol pueden ser diversas: retardo en el número de células requeridas para iniciar la generación de neuronas, inicio tardío de la generación neuronal y una depresión en la neurogénesis, sobre todo en la formación hipocámpica, el tallo cerebral (Miller, 1996) y el cerebelo (Bonthius & West, 1988). El mecanismo de migración neuronal incluye a las células gliales especializadas que se irradian desde la capa ventricular y sirven como conducción del movimiento de las neuronas en migración hacia sus destinos finales. Una vez que las neuronas alcanzan su destino se agregan con neuronas similares para formar capas o núcleos. También adoptan una orientación particular, proceso que se altera en las células hipocámpicas de algunos individuos. La exposición al etanol puede propiciar que las neuronas lleguen a la capa equivocada de la corteza cerebral (Miller, 1987). En la medida en la que se distribuyen en las localizaciones inadecuadas se integran a la red sináptica de manera incorrecta (Al-Rabiai & Miller, 1989); en consecuencia, ocurren anormalidades en la actividad y el metabolismo cortical (Miller & Dow-Edwards, 1993).

El alcohol actúa por diferentes mecanismos a lo largo del periodo de gestación. Las anormalidades dependen del tiempo y el trimestre de exposición; si tiene lugar en el primer trimestre, aparecen anormalidades morfológicas; en el segundo trimestre se afecta el crecimiento; y durante todo el embarazo se altera el SNC y se afecta en esencia el crecimiento corporal en parámetros como talla, peso y perímetro cefálico, aunque también se han encontrado déficits en hipocampo, lóbulo frontal, cuerpo calloso y ganglios basales, así como discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje, memoria, solución de problemas, déficit de atención e hiperactividad y trastornos del sueño (Abel, 1984). En la edad escolar también se han observado problemas en la adaptación y el rendimiento escolar (Gutiérrez-Padilla, 2002).

Los estudios realizados con fetos de animales (ratones y pollos) expuestos a alcohol en fases tempranas del desarrollo sugieren un nexo con la muerte de las células destinadas al desarrollo de estructuras faciales, es decir, las células de las crestas neurales craneales (Larkby & Day, 1997), así como también pérdida neuronal en el hipocampo (CA1) y el cerebelo (células de Purkinje), además de alteración del circuito de las fibras musgosas del hipocampo (Gutiérrez-Padilla *et al.*, 2002), reducción del peso del cerebro, maduración celular alterada y retraso del desarrollo en la sinapsis, tal vez debida a la alteración de las uniones intercelulares por interferencia con moléculas de adhesión celular, con reducción del transporte placentario de aminoácidos y glucosa (Ortega *et al.*, 2006).

La evidencia señala que la exposición prenatal al alcohol en la fase de migración provoca microcefalia, anormalidades como agenesia o disgenesia del cuerpo calloso, displasia del septo óptico, reducción del cuerpo calloso, ganglios basales y cerebelo, así como anormalidades de la materia gris en la región temporoparietal que persisten hasta la adolescencia (Autti-Rämö *et al.*, 2002; Sowell *et al.*, 2002). Otro estudio efectuado en 462 niños expuestos al alcohol *in utero*, que se evaluaron cuando tenían siete años de edad, publicó una interacción entre el mayor consumo de alcohol por la madre y un incremento de la posibilidad de ocurrencia de problemas neuroconductuales, relacionados de manera específica con un trastorno de la atención en edades posteriores. En casos extremos, las mal-

formaciones del síndrome alcohólico fetal (FAS) pueden presentar espina bífida y pérdida de neuronas motoras espinales (Scher, 1997).

Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal (FAS)

Como se ha mencionado ya, los efectos adversos del alcohol en el ser humano en desarrollo representan un espectro de anomalías estructurales y discapacidades conductuales y neurocognitivas denominado "trastornos del espectro alcohólico fetal". Los niños situados en el extremo grave del espectro (con el fenotipo completo) se han definido como portadores del síndrome alcohólico fetal (FAS; Hoyme *et al.*, 2005), una alteración que describió por primera vez en 1957 Jacqueline Rouquette (Evrard, 2010). El diagnóstico clínico del FAS comprende una triada de manifestaciones:

- Deficiencia en el crecimiento (tanto en el periodo prenatal como en el posnatal).
- Rasgos faciales dismorfológicos (pequeña abertura de ojos, labio superior delgado, nariz achatada, estatura disminuida, circunferencia craneal pequeña, puente nasal bajo, hendidura palpebral corta, subdesarrollo de la mandíbula).
- Anormalidades del SNC o déficit del neurodesarrollo (discapacidad intelectual, déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, microcefalia, defectos del tubo neural, holoprosencefalia, alteraciones del cuerpo calloso [hipoplasias, agenesia], lisencefalias, macrogirias, polimicrogirias) (Evrard, 2010).

Jacobson *et al.*, (2002) mencionan que estos criterios no están presentes en todos los niños expuestos a alcohol de forma prenatal, dado que pueden presentarse problemas muy sutiles desde el punto de vista neuroanatómico y neuroconductual. En la actualidad, el FAS se subdivide en trastornos congénitos relacionados con el alcohol y trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol (Evrard, 2010).

Entre los factores de riesgo para el FAS se encuentran: un embarazo no planeado, consumo de alcohol por desconocimiento del embarazo y falta de información acerca de los riesgos de beber durante el embarazo, edad avanzada de la madre (Debra Wood, s.f.), uso concomitante de otras drogas de abuso (cocaína, tabaco, marihuana), estado metabólico y nutricional de la madre, factores como bajo nivel socioeconómico y cultural (baja escolaridad, pobreza, desempleo, nulo acceso a los servicios de salud), factores de ingestión alcohólica (inicio de consumo a temprana edad por parte de la madre, y frecuencia de consumo), así como el perfil psicológico materno: baja autoestima; depresión; enfermedades psiquiátricas comórbidas y trastornos de la personalidad preexistentes. Otro importante factor de riesgo es el ambiente sociofamiliar (como abuso de alcohol en la familia o por parte de la pareja, tolerancia al consumo de alcohol en su grupo social de pertenencia, abandono de hijos previos o cedidos en adopción, otros más (Evrard, 2010).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR LA NICOTINA

Los estudios sobre los efectos en el útero de la nicotina se han centrado en el peso al nacer y menor circunferencia cefálica. La nicotina se transfiere por la placenta y sus efectos son el deterioro de la regulación autonómica y la afectación de la capacidad de ser confortado, con temblores excesivos, taquicardia, irritabilidad, reducción de la sustancia gris cortical

(Rivkin *et al.*, 2008), retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso (150 a 250 g menos), disminución de la talla, menor circunferencia cefálica, incremento de la frecuencia de abortos espontáneos (Ehlers *et al.*, 1997).

Miller (2006) señala que la nicotina actúa sobre receptores colinérgicos y afecta a las catecolaminas de modo tal que el feto expuesto a la nicotina incrementa su concentración en sangre y se convierte en un "segundo fumador". La nicotina actúa como inhibidor o bloqueador de los receptores colinérgicos del cerebro que a largo plazo causa reducción de acetilcolina y acentúa la dependencia (Kenny & Markou, 2006).

La nicotina se distribuye con rapidez en el cuerpo por medio del flujo sanguíneo y tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica (en promedio, una bocanada de humo de cigarro toma alrededor de 7 s en llegar al cerebro) y cada cigarrillo emite al aire 70 mg de alquitranes y 25 mg de monóxido de carbono; su vida media en el cuerpo es de 2 h y oscila entre 1 y 4 h de acuerdo con la variabilidad individual. La mayor parte se metaboliza en el hígado y se transforma en uno de sus metabolitos inactivos (la cotinina) y tan sólo el 7% de la nicotina se excreta por vía renal sin transformarse junto con la cotinina. También pasa a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. Otra investigación realizada en adolescentes (12 a 18 años) expuestos de manera intrauterina al tabaco encontró una disminución del grosor de la corteza orbitofrontal que se correlaciona con un aumento de la probabilidad del consumo de drogas al llegar a la adolescencia (Shahrdad *et al.*, 2009).

El hecho de que la madre fume durante el embarazo puede producir efectos adversos en el feto. Los metabolitos actúan como vasoconstrictores y reducen el flujo sanguíneo uterino, lo que priva al feto de nutrientes y oxígeno y ello puede ocasionar episodios hipóxicos y desnutrición (González-Garrido *et al.*, 2005), retraso intrauterino, disminución del peso y la circunferencia torácica, parto prematuro, reducción de la talla y perímetro cefálico, incremento del tono, síndrome de muerte súbita, infecciones respiratorias, otitis media, asma, excitabilidad e impulsividad, así como déficit en memoria de trabajo y visoespacial (Pichini *et al.*, 2006), menor cociente intelectual, trastornos del aprendizaje y déficit de atención. Asimismo, se ha informado que los hijos de madres fumadoras pasivas presentan una mayor probabilidad de padecer trastornos del habla (Ortega *et al.*, 2006).

Los niños expuestos *in utero* al humo del cigarro materno tienen más del doble de posibilidad de presentar problemas de conducta como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) durante la edad escolar, en comparación con los niños no expuestos de forma intrauterina al humo del cigarro (Beyerlein *et al.*, 2011). Sin embargo, los niños expuestos al humo ambiental del tabaco también presentan un mayor riesgo de TDAH, tanto prenatal como posnatal y por tal motivo el tabaquismo paterno dentro del hogar también debe considerarse un riesgo para TDAH (Tiesler *et al.*, 2011), y riesgo para enfermedades del oído medio que pueden requerir medidas quirúrgicas (Jones *et al.*, 2012). En animales de experimentación, la exposición a la nicotina durante la gestación en bajas dosis parece no provocar retraso del crecimiento, pero aumenta el número de neurorreceptores colinérgicos, nicotínicos fetales y neonatales. Este efecto persiste a lo largo del periodo posnatal de sinaptogénesis. La exposición prenatal a la nicotina también reduce las concentraciones de noradrenalina en el periodo posnatal (persistente en algunas áreas durante la vida adulta) y produce una reducción en la síntesis de ADN en el SNC, disnea y, cuando son jóvenes, presentan un comportamiento inapropiado así como

alteraciones en el aprendizaje y la memoria (Ortega *et al.*, 2006). La nicotina hace cambiar el patrón de proliferación y diferenciación celular (Law *et al.*, 2003), altera el desarrollo del tejido neural, sobre todo en el cerebelo, e interfiere con el desarrollo de los neurotransmisores como las catecolaminas, que según una hipótesis controlan o modulan el patrón de maduración celular (Olds, 1997; Slotkin, 1998). También es posible una desregulación de los receptores colinérgicos nicotínicos en el desarrollo del cerebro, acortamiento de la fase de proliferación del cerebro (diferenciación neuronal) y reducción del volumen de la materia gris (Rivkin *et al.*, 2008), en la corteza prefrontal de ambos hemisferios y en el cíngulo anterior derecho (Slikker *et al.*, 2005).

Si las madres fuman más de 10 cigarrillos al día, el feto tiene mayor posibilidad de contraer asma (Prado *et al.*, 2005). Un estudio realizado desde el nacimiento hasta los 23 años constató un aumento de la posibilidad de presentar retraso leve, en capacidades generales y menor rendimiento académico, en particular en matemáticas y lectura (Ortega *et al.*, 2006), con una mayor posibilidad de presentarse como factor causal de síntomas psicóticos en edades posteriores (Zammit *et al.*, 2009). De ahí la necesidad de que los programas preventivos incluyan componentes específicos contra el consumo de tabaco en la mujer (González-Molina, 1989). Algunas investigaciones sobre la exposición posnatal al humo del tabaco señalan que existen cambios sutiles en el neurodesarrollo, como déficit en la capacidad intelectual y problemas del comportamiento, pero son imprecisas las mediciones de las exposiciones a la nicotina intrauterina y posnatal y existen resultados controversiales (Eskenazi *et al.*, 1999).

Chiriboga (2003) encontró que la combinación de alcohol con nicotina se ha vinculado con discapacidad intelectual, microcefalia y mayor probabilidad de aborto por la interferencia en la implantación de la placenta, aunque otros estudios con animales mencionan mayor probabilidad de desarrollar ansiedad o depresión (Slawecki *et al.*, 2004).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR INHALANTES

A los inhalantes de uso industrial se los conoce como solventes. Los de mayor uso en México son los cementos (tricloroetileno, tetracloroetileno), los pegamentos (acetato de etilo y acetonas), el solvente (destilados de petróleo, benceno, acetona, tricloroetileno, tetracloroetileno) y los removedores de barniz o pintura (acetona, tolueno, benceno y cloruro de metileno). La vía de administración es por inhalación y la sustancia actúa como depresor del SNC en forma similar al alcohol (Ortega *et al.*, 2006). Es difícil cuantificar las dosis por la desigualdad de concentraciones de hidrocarburos; en las investigaciones se mide el tiempo de inhalación y en ellas el consumo regular se aproxima a 30 min de aspiraciones continuas, con posible muerte por sofocación si es mayor de 3 h consecutivas. El efecto es inmediato y tiene una duración de 1 h; los efectos son desinhibición, sensación de ligereza, euforia y bienestar. Cuando el tiempo de exposición aumenta disminuyen los reflejos y se experimentan mareo y desorientación. En casos de intoxicación grave se producen alteraciones del lenguaje, debilidad muscular, oscilación involuntaria de los ojos, delirios y de modo ocasional alucinaciones con conductas alteradas que pueden ser violentas. Algunas horas después puede presentarse cefalea, desorientación y descoordinación muscular (Eskenazi *et al.*, 1988).

La exposición intrauterina a solventes como tolueno, tricloroetileno, estireno y xileno a dosis altas puede provocar un espectro de trastornos que incluye malformaciones congénitas, alteraciones del comportamiento como déficit de atención e hiperactividad, problemas de memoria, trastornos del aprendizaje, retraso del crecimiento y discapacidad intelectual (Ortega *et al.*, 2006).

No existe una dosis "segura" en cuanto al consumo de cualquier tipo de droga. En el caso de dosis bajas de solventes, no se han relacionado efectos adversos para el desarrollo (Eskenazi *et al.*, 1988) aunque este resultado es controversial. El síndrome de abstinencia neonatal con solventes es limitado, pero los niños pueden presentar síntomas parecidos a los de la abstinencia por alcohol, por lo que es necesario vigilar la exposición prenatal a cualquier producto químico (Jones *et al.*, 1998).

Otro solvente comercial es el tolueno o el metilbenceno, por lo regular utilizados en pegamentos, fármacos, colorantes, perfumes y detergentes. La exposición intrauterina al pegamento puede causas deformidades craneofaciales similares a las del FAS, retraso en el crecimiento, déficit cognitivo, de lenguaje y psicomotor, si bien a exposiciones mínimas pueden tener efectos sutiles pero significativos en el neurodesarrollo. Ortega *et al.*, (2006) estudiaron animales expuestos *in utero* al tolueno y refieren que éstos presentaron problemas de aprendizaje y motores (disminución de la fuerza de prensión). Otro estudio efectuado en ratas jóvenes y adultas tempranas demostró que la inhalación crónica y aguda produjo problemas cognoscitivos: de aprendizaje a corto plazo y problemas de memoria a largo plazo (el efecto fue independiente de las dosis). En realidad, dosis bajas de tolueno y una sola exposición indujeron modificaciones epigenéticas en el hipocampo de la rata (Huerta-Rivas *et al.*, 2012).

En adultos que consumen tolueno se afectan el hígado, el riñón y el sistema nervioso central. Como este último es más sensible a la neurotoxicidad, la exposición a altas dosis provoca descoordinación, ataxia y pérdida del conocimiento, mientras que a bajas dosis produce mareo, euforia y confusión (Benignus, 1981).

El xileno es otro producto que puede inhalarse o absorberse por la piel; se utiliza en pintura, barnices, diluyentes y gasolina. Inhalar grandes cantidades puede ocasionar mareo, alteraciones del equilibrio y confusión. Estudios con animales han demostrado que su exposición intrauterina puede alterar el rendimiento motor, la memoria, el aprendizaje, o provocar retardo en el crecimiento y deformidades esqueléticas, así como cambios estructurales en corazón, cerebro, hígado, riñón y deficiencias en las proteínas (Jones *et al.*, 1998).

El tricloroetileno es un disolvente industrial empleado para desengrasado y como agente anestésico. La principal vía de exposición es la inhalación y los efectos sobre el SNC consisten en dolor de cabeza, náusea, somnolencia y enrojecimiento de los ojos. En personas intoxicadas con tricloroetileno se puede presentar neuropatía del trigémino, pero exposiciones bajas alteran el tiempo de reacción y causan somnolencia y fatiga (Annau, 1981).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR HEROÍNA

Vering *et al.*, (1992) administraron metadona a mujeres embarazadas adictas a la heroína para prevenir los síntomas de abstinencia. Los recién nacidos presentaron síntomas de abstinencia y convulsiones a pesar del tratamiento intensivo con barbitúricos. Sin embargo, después de dos años los niños presentaron un buen desarrollo neurológico. La adminis-

tración de metadona prolonga el síndrome de abstinencia. Algunos autores sugieren sustituirla con bupremorfina (Vavrinková & Binder, 2007). Otros (Belik & Hawes, 2006) consideran que los narcóticos producen un mayor efecto en la madre y el feto, como bajo peso al nacimiento, disminución de la calificación de Apgar, prematuridad, retraso intrauterino del crecimiento, abortos y problemas posteriores en el comportamiento. La abstinencia a heroína ocurre en un plazo de 48 a 72 h en un 50 a 80% de los lactantes expuestos a esta droga.

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR MARIHUANA

Incluso con la elevada prevalencia en la exposición intrauterina a la marihuana, los efectos de *cannabis* son poco conocidos. Los canabinoides endógenos participan en el SNC y afectan el estado de ánimo, la recompensa y la cognición en general, aunque pueden, a largo plazo, determinar la aparición de trastornos neuropsiquiátricos o neuroconductuales, mutaciones genéticas relacionadas con proliferación celular, la migración y la diferenciación celular (Jutras-Aswad *et al.*, 2009). Los canabinoides sintéticos intervienen en funciones tales como control del movimiento, memoria y emociones. Por esta razón, los cambios en su actividad durante las etapas de mayor plasticidad neuronal como la perinatal y la adolescencia pueden tener consecuencias a largo plazo en estas áreas (Trezza *et al.*, 2008).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR COCAÍNA

A la cocaína se la conoce como coca, nieve, dama blanca, *crack* (cocaína de base libre) o basuco (pasta base de cocaína). Es una sustancia psicoestimulante que bloquea la actividad trasportadora de la dopamina (DA), de tal modo que la DA extracelular se eleva en el núcleo accumbens, estriado dorsal, corteza frontal y sistema límbico. Welter (2007) señala que la cocaína tiene una vida media de 50 min y unas 6 h en sangre (permanece días en la orina). Goh *et al.*, (2010) postularon que la presentación clínica de toxicidad de la cocaína aguda incluye manifestaciones del SNC ,como agitación, rigidez muscular, edema cerebral, coma, hidrocefalia, arritmia ventricular, hipertensión grave, espasmo, hipertermia, aumento de la actividad motora, erosiones de la mucosa, perforación del tabique, sinusitis, bronquitis, paro respiratorio, fibrilación ventricular, ataque cardiaco y hemorragias cerebrales (Alvarado *et al.*, 2006). En el síndrome de abstinencia se presenta insomnio, irritabilidad, depresión, cansancio, alteraciones de la memoria y la concentración, así como aumento del apetito y cuadro paranoide extremo.

La cocaína puede cruzar con libertad la barrera placentaria. Los estudios en animales han demostrado alteraciones en la organización neuronal y glial y exhiben una mayor predisposición a la libre administración de recompensa. La dopamina, serotonina, o ambos, pueden mediar en la retirada de la cocaína. Tanto los factores intrínsecos (determinados de forma genética) como los factores extrínsecos (generados de manera ambiental) contribuyen a la conectividad del sistema nervioso maduro. Se sabe que la exposición a la cocaína durante el segundo trimestre de embarazo induce demoras en el crecimiento cerebral por aumento de las monoaminas, las mismas que desempeñan un papel crítico en el desarrollo, tanto en la proliferación celular y migración neuronal como en la sinaptogénesis (Song *et al.*, 2002), puesto que podrían relacionarse con alteraciones del sistema

noradrenérgico. Su exposición intrauterina se ha relacionado con partos prematuros, mayor irritabilidad y retraso en el desarrollo.

Breiter (2008) encontró que los adictos a la cocaína tenían un volumen cortical global menor, en particular en áreas que regulan la función de recompensa y participan en la toma de decisiones. La marcada delgadez cortical de estas áreas no se veía compensaba por aumentos de otras regiones del cerebro. Aunque la corteza de algunas regiones frontales es típicamente más gruesa en el hemisferio derecho que en el izquierdo, esta relación era inversa en los adictos. En todo el cerebro, los adictos tenían una variación mucho menor en el espesor cortical que los controles.

Bandstra *et al.*, (2001) encontraron que la exposición a cocaína prenatal ocasiona menor ganancia del peso maternal, por el menor consumo de comida, lo cual reduce el transporte de ácidos grasos y aminoácidos por la placenta. Además, la vasoconstricción uterina afecta el crecimiento por el deterioro del traslado de nutrientes al feto. Un grupo de niños expuestos *in utero* a cocaína mostraron escasas capacidades motoras al mes de vida extrauterina, aunque mejoraban éstas con el transcurso del tiempo (Miller *et al.*, 2005). Bateman y Chiriboga (2000) han notificado que dosis altas de consumo se relacionan con disminución de la circunferencia de la cabeza del feto, mientras que Bandstra *et al.*, (2002) precisan que la disminución se aproxima a 1.28 cm sin afectar el peso. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por Frank y colegas (1990) concluyó que ni la cocaína y ni la marihuana alteran la talla o la circunferencia craneal del recién nacido. Respecto de la observación clínica, Lester *et al.*, (2002) encontraron que niños expuestos a cocaína tenían pobre calidad de movimientos, alta excitabilidad, e hipertonía, mientras que Gleason *et al.*, (1993, 1995 y 1997) comunicaron vasodilatación cerebral, hipoxia e hipertensión en cerebelo y tallo cerebral para este tipo de pacientes. Matic (2008) registra además un incremento del riesgo de necrosis de enterocolitis y hemorragias en el SNC. Por su parte, Rivkin *et al.*, (2008) publicaron mayor incidencia de prematuros, retardo del crecimiento, microcefalia, hemorragias intraventriculares, anormalidades del tracto genitourinario y defectos gastrointestinales, temblores, postura anormal, dificultad para consolarlo, irritabilidad, letargo, bradicardia, taquicardia, hipertermia, hipotermia e hiperalertamiento (Bauer *et al.*, 2005; Chiriboga *et al.*, 1993), así como una elevada incidencia de patrones cardiorrespiratorios anormales en expuestos a cocaína.

En comparación con los casos en que las madres sólo consumieron una droga, los niños expuestos a cocaína, tabaco o marihuana parecen exhibir menores medidas neonatales y mayor alerta. La combinación de cocaína con metanfetaminas se ha relacionado con patrones de sueño anormales, pobre alimentación, temblores e hipertonía, mayor precocidad, retraso y disminución del crecimiento, además de hemorragia placentaria como riesgo coexistente (Oro & Dixon, 1987).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR OPIÁCEOS

En el 2012, Shah *et al.*, estudiaron a 204 niños expuestos a metanfetaminas *in utero*. A través del autorreporte materno se evaluaron parámetros como estilo de vida y medio ambiente, información sociodemográfica, historia clínica, complicaciones obstétricas, consumo prenatal de drogas y durante el embarazo, así como estudio del meconio del niño; estos especialistas encontraron que las madres consumidoras de metanfetaminas presen-

taban un trastorno psiquiátrico o emocional, menos atención obstétrica y amamantaban menos a los lactantes que el grupo control. En los niños observaron succión débil, disminución del perímetro cefálico, necesidad de cuidados intensivos neonatales (Shah & Diaz, 2012). En otro estudio de seguimiento con hijos de madres que consumieron opiáceos durante la gestación se encontraron los casos de niños prematuros y retraso del desarrollo que inmediatamente recibieron atención multidisciplinaria (médica y psicológica), así como estimulación temprana dentro del hospital. A los cinco años se volvieron a evaluar y se reconoció que estos niños presentaban ansiedad y algunos sobrepeso, pero exclusivamente 21 niños expuestos *in utero* a opiáceos no presentaron ningún trastorno, lo cual destacó la importancia de la intervención temprana, que parece amortiguar los efectos de la exposición intrauterina (Roy *et al.*, 2011).

AFECTACIÓN PRODUCIDA POR ÉXTASIS

El consumo del éxtasis o 4-metilendioximetanfetamina (MDMA) afecta al sistema serotoninérgico. Estudios en animales con exposición prenatal han encontrado a corto plazo temblores y a largo plazo problemas de aprendizaje y memoria. Existen pocos estudios que evalúen la exposición prenatal a MDMA en seres humanos. Singer *et al.*, evaluaron en el año 2012 a mujeres embarazadas con abuso prenatal y posnatal de MDMA y hallaron mayor porcentaje de problemas de salud, sociales y laborales en las madres, mientras que en los niños expuestos de forma intrauterina al éxtasis se detectaron más nacimientos del sexo masculino y mayor prevalencia de retraso psicomotor.

CONCLUSIONES

Convendría iniciar más estudios longitudinales en población expuesta *in utero* a drogas, ya que son pocas las investigaciones que analizan estos casos más allá de la adolescencia, así como promover la utilización de métodos estadísticos multivariados para fortalecer la potencia y posible generalización de los hallazgos resultantes (Martínez *et al.*, 2006).

Incluso antes del nacimiento es necesario crear dispositivos y métodos de atención temprana para que el niño tenga mayor probabilidad de sobrevivir, sin perder de vista diversos factores como el tipo y la cantidad de droga consumida por la madre, el tiempo de exposición, el trimestre en el que consumió y la vulnerabilidad individual, entre muchos otros. Especial atención merece el síndrome de abstinencia neonatal, cuyo primer síntoma al nacer es presentar diarrea. Si el médico tratante no se percata o sospecha la exposición intrauterina a drogas, los niños pueden morir, dado que parece constituir una noción generalizada que la exposición a drogas a dosis "mínimas" no produce trastornos del neurodesarrollo, tanto en consumidores de drogas como en profesionales de la salud. La evaluación multidisciplinaria y una oportuna intervención temprana minimizarán los efectos de la exposición prenatal a las drogas.

Es preciso enfatizar la elevada necesidad de informar a la población general acerca de estos temas, con la finalidad de detectar y asistir a madres con problemas de adicción. Para ello es indispensable el establecimiento y buen funcionamiento de programas de prevención comunitaria, además de garantizar una participación más activa de los centros de integración juvenil, de tal modo que las adictas embarazadas se vean obligadas a internar-

se en clínicas de rehabilitación y otras instancias con los recursos de prevención y el tratamiento para la exposición a drogas de abuso. Además, deben considerarse la instauración de modificaciones en el código civil para sustentar la responsabilidad penal en el abuso de drogas durante el embarazo.

El aumento del consumo de drogas tiene un evidente trasfondo sociocultural, que se puede minimizar si desde la familia existe confianza, comunicación y autoestima, así como herramientas para enfrentar situaciones adversas o de tensión, redes de apoyo y disponibilidad para la práctica de actividades deportivas o pasatiempos que ayuden a canalizar las emociones diarias.

Por último, debe evitarse la permisividad social hacia el consumo de alcohol y el tabaco por considerarse drogas "legales", en especial cuando el consumo no es consuetudinario, o a altas dosis; las personas no se consideran toxicómanas y por tanto tienen poca consciencia de las consecuencias, considerando que no existe una dosis exenta de riesgo de afectación fetal, si bien se conoce que las afectaciones pueden disminuir al dejar de consumir drogas durante el embarazo (Calvo, 2004). En 1990, Harmony *et al.*, indicaron que los niños con bajo nivel socioeconómico, ambientes empobrecidos, problemas ambientales y sanitarios, antecedentes patológicos, desnutridos, entre otros factores, muestran cambios en la maduración del EEG; si a esta variabilidad se agrega la exposición intrauterina a drogas existe una mayor probabilidad de afectación en el neurodesarrollo y de ahí la importancia de que estos pacientes reciban estimulación temprana y educación inicial para poder beneficiarse de la plasticidad en el desarrollo propia de esa edad. Asimismo, deben realizarse estudios con nuevas técnicas de análisis que generen información más específica y completa de las diversas alteraciones que ocasionan la exposición intrauterina a drogas, a corto, mediano y largo plazos, así como los efectos de la plasticidad cerebral y la estimulación ambiental para atenuar estas secuelas.

REFERENCIAS

Abel, E.L. (1984). Prenatal effects of alcohol. *Drug Alcohol Dependence*, 14(1), 1-10.

Adicciones, C.N. (2011). *Programa contra el Alcoholismo y el Abuso.* Recuperado el 11 de Abril de 2012, de de Bebidas Alcohólicas Actualización 2011-2012: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/publicaciones/abuso_de_bebidas.pdf

Alvear, J., Andreani, S., & Cortés, F. (1998). Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects: importance of early diagnosis and nutritional treatment. *Revision Medical* Children, 126(4), 407-12.

Alvarado Álvarez, I. (2006). Atracción Fatal, ellas y las drogas. *Revista Tentación*, 49, 12- 21.

Al-Rabiai, S., & Miller, M.W. (1989). Effect of prenatal exposure to ethanol on the ultrastructure of layer V of mature rat somatosensory cortex. *Journal of Neurocitology*, 18(6); 711-29.

Arriola, M. (23/septiembre/2008) *http://www.cronica.com.mx/nota.php?id_nota=386715*. Recuperado el 22 de febrero de 2011, de Encuesta Nacional de Adicciones

Autti-Rämö, I., Autti, T., Korkman, M., Kettunen, S., Salonen, O., & Valanne, L. (2002). MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental* Medicine & Child Neurology, 44 (2), 98–106.

Bandstra, E.S., Morrow, C.E., Anthony, J.C., Accornero, V.H., & Fried, P.A. (2001). Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(6), 545-59.

Bandstra, E.S., Morrow, C.E., & Vogel, A.L., Fifer, R.C., Ofir, A.Y., Dausa, A.T., et al., (2002). Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(3), 297–308.

Bateman, D., & Chiriboga, C.A. (2000). Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Journal of Pediatrics*, 106, e33.

Bauer, C.R., Langer, J.C., Shankaran, S., Bada, H.S., Lester, B., Wright, L.L. et al. (2005). Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159, 824-834.

Beyerlein, A., Rückinger, S., Toschke, A.M., Schaffrath, R.A, & von Kries, R. (2011). Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking inpregnancy and higher BMI in the offspring? *European Journal of Epidemiology*, 26(5), 413-20.

Bonthius, D.J., & West, J.R. (1988). Blood alcohol concentration and microencephaly: a dose-response study in the neonatal rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 37(3), 223-31.

Breiter, H. (2008). Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neurology*, 60(1), 174-188.

Calvo, B.H. (2004). Maternidad, infancia y drogas: implicaciones clínicas. *Revista Adicciones*, 4 (16), 1-20.

Castro, M.E., & Valencia, M. (1980) Drug consumption among the student population of Mexico City and its metropolitan area: subgroups affected and distribution of users. *Bulletin on narcotics*, 32(4), 29-37.

Capítulo III. El consumo de drogas en México. Guía para el promotor "Nueva Vida". (s.f.). Recuperado de http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva_vida/prevad_cap3.pdf

Chiriboga, C.A., Bateman, D.A., Brust, J.C., & Hauser, W.A. (1993). Neurologic findings in neonates with intrauterine cocaine exposure. *Pediatric Neurology*, (9), 115-119.

Chiriboga, C.A. (2003). Fetal alcohol and drug effects. *Neurology*, 39(6), 267-79.

CONADIC, C.N. (2011). *Programa contra el Alcoholismo y el Abuso.* Consejo Nacional Contra las Adicciones. México.

DSM-IV-TR. (2000). Capítulo 4. Trastornos Relacionados con Sustancias. En A. A. Psiquiatría, *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.*

Ehlers, C.L., Somes, C., Thomas, J., & Riley, E.P.(1997). Effects of neonatal exposure to nicotine on Electrophysiological parameters in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58(3), 713-20.

Encuesta Nacional de Adicciones. (2008, Septiembre). *Periódico la Jornada*. www.jornada.unam.mx/2008/09/23

Eskenazi, B., Gaylord, L., Bracken, M.B., & Brown, D. (1988). In utero exposure to organic solvents and human neurodevelopment. *Developmental Medical Children Neurology*, 30(4), 492-501.

Eskenazi, B., & Castorina, R. (1999). Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environmental Health Perspective*, 107, 991-1000.

Frank, D., Bauchner, H., & Parker, S. et al. (1990). Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Journal of Pediatrics*, (117), 622–626.

Gleason, C.A., Lida, H., O'Brien, T.P., Jones, Jr., Cone, EJ., & Traystman, R.J. (1993). Fetal responses to acute maternal cocaine injection in sheep. *American Journal of Physiology*, 265, 9-14.

Gleason, C.A., & Traystman, R.J. (1995). Cerebral responses to maternal cocaine injection in immature fetal sheep. *Pediatric Research*, 38(6), 943-8.

Gleason, C.A., Lida, H., Hotchkiss, K.J., Northington, F.J., & Traysman, R.J. (1997). Newborn cerebrovascular responses after first trimester moderate maternal ethanol exposure in sheep. *Pediatric Research*, 42(1), 39-45.
Goh, Y.I., Verjee, Z., & Koren, G. (2010). Alcohol content in declared non-to low alcoholic beverages: implications to pregnancy. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 17(1), 47-50.
González-Garrido, A.A., & Gómez-Velázquez, F.R. (2005). Aspectos neurofisiológicos y psicológicos del consumo del tabaco. *Anuario de investigación en adicciones*, 5(1), 7-10.
González- Molina, J. (1989). La mujer fumadora un riesgo sobreañadido: Los temas de los días mundiales sin tabaco. *Organización Mundial de la Salud*.
Gutiérrez-Padilla, J.A., Gómez-Velázquez, F.R., & González-Garrido, A.A. (2002). Síndrome del feto alcohólico y trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol. *Anuario de Investigación en Adicciones, CEAA*; 3(1).
Gutiérrez-Padilla, J.A., Vargas López R., Mendoza García M., & Plascencia Pérez, S. (2006). Prevención de Adicciones Escuelas Preparatorias de la Universidad de Guadalajara Del Programa de Atención Integral al Adolescente. *Anuario de Investigación en Adicciones*; 7 (1).
Harmony, T., Marosi, E., Díaz de León, A.E., Becker, J., & Fernández-Harmony, T. (1990). Analysis of electroencephalographic maturation. En *Machinery of the Mind: Data, Theory, and Speculations about Higher Brain Function*. (Ed). Roy J.E., Birkhäuser, p.p 360-366.
Jacobson, J.L., & Jacobson, S.W. (2002). Effects of prenatal alcohol exposure on child development. *Alcohol Research* & Health, 26(4), 282-6.
Jones, H.E., & Balster, R.I. (1998). Inhalant abuse in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 25(1), 153-67.
Jutras-Asward, D., Dinieri, J.A., Harkany, T., & Hurd, Y.L. (2009). Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *European archives of psychiatry and clinical Neuroscience*, 259(7), 395-412.
Kenny, P.J., & Markou, A. (2006). Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropharmacology*, 31(6), 1203-1211.
Kodituwakku, P., Coriale, G., Fiorentino, D., Aragón, A.S., Kalberg, W.O., & Buckley, D., et. al. (2006). Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy: Preliminary results. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(9), 1551-61.
Larkby, C., & Day, N. (1997).The effects of prenatal alcohol exposure alcohol. *Health & Research world*, 21(3), 193.
Law, K., Stroud, L., Lagasse, L., Niaura, R., Liu, J., & Lester, B. (2003).Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior**.** *Journal* of *Pediatrics*, 11, 1318 –1323.
Lester, D. (2002). Alcohol law changes and homicide in Iceland. *Psychological Reports*, 91(3), 742.
Martínez-Borrayo J.G., González-Garrido., A.A. Gutiérrez-Padilla, J.A. & Gómez-Velázquez F.R. (2006). Exposición intrauterina a drogas. ¿Deterioro determinista del desarrollo infantil? *Anuario de Investigación en Adicciones*, (7):1.
Matic, A. (2008). Neonatal abstinence syndrome - case report. *Acta Medica Medianae*, 47(1), 55-59. www.edfak.ni.ac.yu/amm
Miller, M. (1987). Effect of prenatal exposure to alcohol on the distribution and time of origin of corticospinal neurons in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 257, 372-382.
Miller, M. (1996). Kinetics of the migration of neurons to rat somatosensory cortex. *Developmental Brain Research*, 115, 111-122.

Miller, M.W., & Dow-Edwards,D.L. (1993). Vibrissal stimulation affects glucose utilization in the trigeminal/somatosensory system of normal rats and rats prenatally exposed to ethanol. *Journal* of *Comparative Neurology*, 335(2), 283-4.
Miller-Loncar, C., Lester, B.M., Seifer, R., Lagasse, L.L., Bauer, C.R., Shankaran, et al., (2005). Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology Teratology*, 27(2), 213-20.
Miller, M.W. (2006). Brain development normal processes and the effects of alcohol and nicotine. *Oxford University Press* 2006. pps 4-6.
NIDA.National Institute on Drug Abuse (2009). Los inhalantes. NIDA Info Facts. Obtenido de http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/inhalantes09b.pdf
Notimex. (31 de marzo de 2011). Afirman que en México circulan más drogas de las que se consumen. *SDP noticias.com*
OMS, O.M. (1994). *Glosario de Términos de alcohol y drogas.* Obtenido de Lexicon of Alcohol and Drug Terms: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_
alcohol_drugs_spanish.pdf
OMS, O.M. (2004). *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas: resumen*. De http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_S.pdf
OPS, O.P. (2010). *"La política de drogas y el buen público"*.Washington, D.C: Oxford University Press.
OPS, O.P. (2009). Epidemiología del uso de drogas en América Latina y el Caribe: un enfoque de salud pública. Washington, D. C.
Ornoy, A., Michailevskaya, V., Lukashov, I.,Bar-Hamburger R., & Harel S. (1996). The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Children Abuse Neglect*, 20(5), 385-96.
Oro, A.S., & Dixon, S.D. (1987). Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *The Journal of Pediatrics*, 111(4), 571-8.
Ortega García, J.A., Ferrís Tortajada, J., Berbel Tornero, O., Romero, K.L., Rubalcava, L. Martínez Salcedo E., et al., (2006). Neurotóxicos medioambientales (IV)*. Tabaco, alcohol, solventes, flúor y aditivos alimentarios: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal y medidas preventivas. Nutrición Infantil, *Acta Pediátrica Española*, 64(10), 493-502.
Pichini, S., & Garcia-Algar, O. (2006). In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? *Terapeutic Drug monitoring*, 28(3), 288-90.
Prado, G.J.A., Macheto Navarro, T., & Martin del Campo, R. (2005). Programa de acción Tabaquismo. *Anuario de Investigación en Adicciones;* 5(1).
Programa Nacional de Salud 2007-2012. *Recuperado el 31 de Enero del 2011de: http://portal.salud.gob.mx/descargas/pdf/pnscap1.pdf*. (2007, 1 edicion).
Rivkin, M.J.,Davis, P.E., Lemaster, J.L., Cabral, H.J., Warfield, S.K.., Mulkern, R.V., et. al. (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Journal of Pediatrics*, 121(4), 741–750.
Romero-Mendoza, M., & Gomez-Castro, C. (1997). La mujer embarazada con problemas de adicciones: consideraciones de género, investigación y tratamiento. Detección temprana sobre adicción. *Perinatology Reproduction Human*, 11(4), 207-216.
Slawecki, C.J., Thorsell, A., & Ehlers, C.L.(2004). Long-term neurobehavioral effects of alcohol or nicotine exposure in adolescent animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 448-52.
Scher, M.S., Steppe, D.A., Sclabassi, R.J., & Banks, D.L. (1997). Regional differences in spectral EEG measures between healthy term and preterm infants. *Pediatric Neurology*, 17(3), 218-23.

SDP noticias.com.El consumo de drogas en México se cuatriplicó: SSP. (01 de Febrero de 2011).

Seidel, M.H., Pathak, A., & Rosestein, B.J. (1998) Capítulo en: *Atención primaria del recién nacido*. (p.p 385-387). España: Elseiver.

S.F. Guía para profesionales sobre el abuso de sustancias volátiles. Fundación Salud Comunitariahttp://www.lwl.org/ks-download/downloads/searchII/Solvents-Guide_span.pdf

S.F. Recuperado 12/Abril/2012, de http://www.cij.gob.mx/Especialistas/pdf/CAPITULO_II.pdf

Shahrdad, L., Eamonn, F., Leonard, G., Perron, M., Pike B., Richer, L., et al., (2009). Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence. Role of Prenatal Exposure to Maternal Smoking and *BDNF* Genotype. *Archives of General Psychiatry*, 66 (11), 1244-1252.

Singer, L.T., Moore, D.G., Fulton, S., Goodwin, J., Turner, J.J., Min, M.O., et al., (2012). Neurobehavioral outcomes of infants exposed to MDMA (Ecstasy) and other recreational drugs during pregnancy. *Neurotoxicoly and Teratology*, 34(3), 303-310.

Slikker, W.Jr., Xu, Z.A., & Slotkin, T.A. (2005). Mode of action: disruption of brain cell replication, second messenger, and neurotransmitter systems during development leading to cognitive dysfunction developmental neurotoxicity of nicotine. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(8–9), 703–711.

Sowell, E.R., Thompson, P.M., Mattson, S.N. Tessner, K.D., Jernigan, T.L., Riley, E.P., et al., (2002). Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure**.** *Cerebral Cortex*, 12(8), 856–865.

Song, J., Guan, X.W.., Ren, J.Q., & He, W. (2002). Developmental toxicity of cocaine exposure in mid-pregnancy mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(11), 1029-34.

Swamy, G.K., Roelands, J.J., Peterson, L.B., Fish, J.L., Oncken, A.C., Pletsch, K.P., et al. (2009). Predictors of adverse events among pregnant smokers exposed in a nicotine replacement therapy trial. *Journal Obstetrics Gynecology*, 201, 354.e1-7.

Tiesler, C.M., Chen, C.M., Sausenthaler, S., Herbarth, O., Lehmann, I., Schaaf, B., et al.; LISA Study Group. (2011). Passive smoking and behavioural problems in children: results from the LISAplus prospective birth cohort study. *Environmental Research*, 111(8), 1173-9.

Trezza, V., Cuomo, V., & Vanderschuren, L.J. (2008). Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *European Journal Pharmacology*, 585(2-3), 441-52.

Turcker, A., & Blackburn, S. (2003). Prenatal Period and Placental physiology. En *Maternal fetal & neonatal Physiology: a clinical perspective* (pp 80- 90). Unites States of America: Saunder Elsevier.

Vavrinková, B., & Binder, T., (2007). The effect of substitution therapy on the birth weight of the newborn, its postpartum adaptation, trophic and course of the neonatal abstinence syndrome .*Ceska gynekologie Ceska lekarska spolecnost J Ev Purkyne*, 72(4), 247-253.

Vering, A., Seeger, J., Becker, S., Halberstadt, E., & Bender, H.G. (1992). Heroin abuse and methadone substitution in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 52(3), 144-7.

Vinner, E., Vignau, J., Thibault, D., Codaccioni, X., Brassart, C., Humbert, L., et al., (2003). Neonatal hair analysis contribution to establishing a gestational drug exposure profile and predicting a withdrawal syndrome. *Therapeutic Drug Monitoring*, 25(4), 421-32.

Welter, M., Vallone, D., Samad, T.A., Meziane, H., Usiello, A., & Borrelli, E. (2007). Absence of dopamine D2 receptors unmasks an inhibitory control over the brain circuitries activated by cocaine. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online*, 104(16), 6840-6845.

Wilson, G.S., McCreary, R., Kean, J., & Baxter, J.C. (1979) The development of preschool children of heroin-addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics*, 63(1), 135-41.

Zammit, S., Thomas, K., Thompson, A., Horwood, J., Menezes, P., Gunnell, D., et al. (2009). Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in the ALSPAC birth cohort. *The British Journal of Psychiatry,* 195, 294-300.

Capítulo 6

Exploración neurofisiológica de los efectos de la exposición prenatal a las drogas de abuso

Andrés Antonio González Garrido
y Fabiola Reveca Gómez Velázquez

INTRODUCCIÓN

Como se ha mencionado con anterioridad en este texto, el uso y abuso de drogas constituye un grave problema mundial de salud que se ha extendido a diversos sectores de la sociedad; esto ha afectado incluso a mujeres jóvenes en edad reproductiva, con el consecuente peligro de consumir este tipo de sustancias por parte de mujeres embarazadas y el potencial efecto negativo de las drogas sobre el desarrollo fetal y posnatal del individuo afectado.

Se ha producido un gradual y progresivo incremento del consumo de drogas de abuso en este sector de la población; se ha señalado que alrededor de 16% de las mujeres embarazadas no deja de consumir alcohol durante al menos una parte de su gestación, mientras que casi 12% fuma; además, se presentan múltiples combinaciones de uso de otras drogas (Hannigan & Armant, 2000; Matthews, 2001).

Ante esta realidad, cada vez resulta más importante no sólo detectar en fase temprana el posible consumo materno durante el periodo gestacional, sino sobre todo reconocer variables poblacionales y socioeconómicas que propician o influyen en el inicio y continuación del consumo en mujeres jóvenes en edad fecunda y que determinan que al menos parte de estas mujeres, una vez embarazadas, continúen sin alterar de manera significativa su patrón previo de abuso de sustancias.

Se ha informado de modo reiterado que muchos de estos casos tienen que enfrentar una conjugación de factores, entre ellos provenir de contextos en los que predomina la privación psicosocial y la desintegración familiar, y desarrollar entornos desfavorables que configuran, en muchas ocasiones, un estado de subordinación económica y cultural que las obliga a establecer estrategias de supervivencia; muchas veces éstas incluyen el consumo de drogas de abuso y el riesgo sexual, con carencia de un hogar estable, amenazadas demás por un entorno de violencia, en particular familiar (Jones *et al.*, 2011; Zierler & Krieger, 1997).

En un contexto inequitativo y pobre como el señalado, la mayor parte de los embarazos no se planifica (Finer & Henshaw, 2006) y el consumo de drogas suele iniciar antes de que se produzca la gestación (Jones *et al.*, 2011). De forma adicional, es probable que dadas las implicaciones legales que puede tener el autorreporte de abuso de sustancias, como la posible pérdida de la patria potestad, la sanción religiosa o incluso el rechazo social del que puede ser objeto una adicta, muchas de las mujeres latinoamericanas que han consumido drogas de abuso durante el embarazo lo niegan, lo que afecta de manera consecuente las estadísticas con las que se determinan disposiciones públicas en general y de salud en particular (Evrard, 2010; Gutiérrez-Padilla *et al.*, 2008).

Más todavía, en muchas ocasiones los datos sobre la prevalencia y las características de las embarazadas consumidoras de drogas resultan ambiguos e inconsistentes, no sólo por un bajo autorreporte de consumo, sino también porque las mediciones biológicas que se realizan para evidenciarlo tienen una gran variabilidad vinculada con el tiempo, la sensibilidad y la propia especificidad de las pruebas aplicadas. A esto se añade que la mayor parte de las investigaciones de campo se realiza sólo en ciertos segmentos poblacionales (pobres, minorías, o mujeres con alto riesgo de consumir drogas), lo que también dificulta la generalización de los resultados obtenidos.

Si bien es relevante la identificación del uso de drogas durante el embarazo y las variables relacionadas de tipo epidemiológico, así como la determinación del papel a desempeñar por los profesionales e instancias públicas respecto de la prevención, identificación y manejo del abuso de sustancias en grupos de muy alto riesgo, como menores de edad o mujeres embarazadas, el problema esencial parece radicar en determinar si el consumo de drogas durante el embarazo (en especial cuando se combinan dosis bajas de algunas de ellas) tiene consecuencias directas sobre el desarrollo del niño en los ámbitos morfológico, fisiológico, conductual, emocional, cognitivo o de adaptación social.

Luego de realizar un breve recuento de lo expresado con anterioridad en otros capítulos de este texto, la exposición temprana a drogas de abuso ha demostrado tener consecuencias a corto, mediano y largo plazos. En los niños recién nacidos se ha informado la aparición de bajo peso, estatura corta, reducción de la circunferencia craneal, alteraciones faciales, disminución del tono muscular y anormalidades cardiovasculares y musculoesqueléticas (Astley, Clarren, Little, Sampson & Daling, 1992; Bandstra *et al.*, 2001; Chasnoff, Griffith, Freier & Murray, 1992; Day *et al.*, 1990; Dempsey *et al.*, 2000; González, Moya & Carratalá, 1999; McElhatton, Bateman, Evans, Pughe & Thomas, 1999; Shankaran *et al.*, 2004; Visscher, Feder, Brady, Burns & Bray, 2003). En etapas más tardías del desarrollo, la exposición prenatal a drogas se ha relacionado con la presencia de alteraciones en la atención, lo cual parece influir en el hallazgo de otros trastornos notificados en la memoria declarativa, la memoria procedural y la memoria de trabajo, además de trastornos del lenguaje (Becker, Warr-Leeper & Leeper, 1990; Jacobson, Jacobson & Sokol,

1993; Kodituwakku, May, Clericuzio & Weers, 2001; Mattson, Goodman, Caine, Delis & Riley, 1999; Mattson, Riley & Gramling, 1998; Mentis & Lundgren, 1995).

EXPLORACIÓN NEUROFUNCIONAL DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A LAS DROGAS

De manera paradójica, la inferencia natural de que la exposición *in utero* a drogas podría causar grados variables de afectación en el sistema nervioso central (SNC) no se exploró de modo amplio sino hasta los últimos años de la década pasada. Los intentos más recientes (todavía no sistemáticos) de evaluación neurofuncional temprana se han basado en la implementación de distintas metodologías de alta resolución espacial como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), o de otras técnicas con alta resolución temporal como el estudio cualitativo o cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral (EEG, QEEG), la obtención de potenciales evocados de corta o larga latencia y los estudios del patrón electromiográfico de grupos musculares específicos.

Exposición intrauterina a drogas y estudios de imagen

La mayor parte de los estudios imagenológicos sobre el efecto de la exposición intrauterina a drogas se ha realizado mediante imagen por resonancia magnética de tipo estructural y funcional, tanto en seres humanos como en modelos animales. En consecuencia, en el siguiente apartado se efectúa un breve recuento de los hallazgos más relevantes relacionados con el consumo temprano de las drogas de abuso más comunes en el medio: alcohol, tabaco y cocaína.

En el caso de la aplicación en modelos animales, las evaluaciones morfológicas hechas en ratas expuestas de forma prenatal al alcohol han demostrado que el grado de exposición puede inducir desde un retraso significativo del neurodesarrollo hasta un franco trastorno dismórfico (O'Leary-Moore *et al.*, 2010). Se ha notificado también una pérdida relativa de células hipocámpicas, así como cambios patológicos en estadios tempranos de la neurogénesis por la misma causa (Gil-Mohapel *et al.*, 2010). Es probable que estas alteraciones del desarrollo contribuyan a la aparición de efectos adversos más tardíos sobre la conducta y el procesamiento cognitivo (Röskam & Koch, 2009).

La técnica de PET también ha sido útil en la evaluación funcional del efecto que ocasiona el estrés o el consumo de alcohol materno durante el embarazo sobre las vías dopaminérgicas en los hijos de monos Rhesus. El incremento del coeficiente del volumen de distribución del trazador radiactivo (usado para evaluar el equilibrio entre la síntesis estriatal de dopamina y la disponibilidad de receptor) se correlacionó de forma significativa con una menor inhibición de la conducta, lo cual demostró una relación directa entre la exposición temprana al alcohol y la aparición posterior de conductas anómalas (Roberts *et al.*, 2004).

También se ha combinado el uso de varias técnicas imagenológicas como el PET y la fMRI para tratar de evaluar el efecto de la exposición temprana a las drogas. Un ejemplo de ello es la depurada demostración de que los efectos deletéreos del consumo prenatal de cocaína sobre el desarrollo fetal en primates no sólo se restringen a la circulación placen-

taria, sino que además implica un efecto farmacológico directo sobre el cerebro durante sus etapas iniciales de desarrollo (Benveniste *et al.*, 2010). Este grupo de autores logró demostrar que la exposición materna a la cocaína durante el tercer trimestre de embarazo incrementaba el metabolismo cerebral de la glucosa en forma similar, tanto en la madre como en el feto, lo que enfatiza la necesidad de que el embarazo constituya una relación armónica y de protección mutua entre madre e hijo.

Exposición prenatal a drogas y neuroimágenes en seres humanos

Fue hasta hace muy pocos años que se inició la valoración más extendida del efecto de la exposición prenatal a drogas mediante técnicas de neuroimagen. En particular la realización de estudios funcionales basados en estas técnicas ha encontrado notorias limitaciones vinculadas con la necesidad de cumplir ciertas restricciones metodológicas, como la minimización del movimiento corporal (en especial de los movimientos de la cabeza cuando se trata de evaluaciones funcionales cerebrales), lo cual es muy difícil de lograr en niños despiertos. Probablemente por esa razón es que predominan los estudios morfológicos en lactantes muy pequeños y las aplicaciones funcionales casi siempre se restringen a sujetos mayores y con capacidad para cooperar voluntariamente. A continuación se describen algunos estudios representativos con el empleo de neuroimágenes.

Con el uso de fMRI se ha logrado exponer la afectación del circuito frontoestriatal en niños expuestos en fase prenatal a metanfetaminas y alcohol; se identificó de este modo una afectación diferencial del caudado y el putamen respecto de la presencia o ausencia de esta vinculación respecto de controles sanos (Roussotte *et al.*, 2011). Aunque el hallazgo reconocido con más frecuencia, cuando hay antecedentes de exposición prenatal al alcohol, parece ser la reducción del volumen cerebral y las malformaciones en el cuerpo calloso, también se ha determinado la presencia de múltiples cambios en la forma, el grosor y la localización esperada de varias áreas cerebrales, lo que sugiere que el efecto teratogénico de la exposición intrauterina al alcohol es más amplio y que afecta a casi todo el cerebro (Coles & Li, 2011; Lebel, Roussotte & Sowell, 2011). Estos amplios cambios neuroanatómicos podrían estar relacionados con la ausencia de un perfil consistente de afectación cognitiva y con los informes de la aparición posterior de múltiples dificultades cognitivas, aunque la capacidad para las matemáticas parece ser la más afectada de todas (Lebel, Rasmussen, Wyper, Andrew & Beaulieu, 2011).

Por su parte, la exposición prenatal al tabaco se ha vinculado con la aparición de trastornos en la atención y la memoria. Se ha demostrado que los niños expuestos de manera prenatal al tabaco exhiben una mayor activación funcional de áreas cerebrales cuando ejecutan tareas de inhibición tipo *go-no-go*, lo que se ha interpretado como una expresión de una ineficiencia en el reclutamiento cerebral de las regiones requeridas para la respuesta de inhibición (Bennett *et al.*, 2009). En otro estudio, Jacobsen *et al.*, (2009) pidieron a un grupo de 101 adolescentes expuestos en fase prenatal al tabaco que ejecutaran tareas de memoria verbal y memoria visuoespacial mientras registraban su actividad BOLD en fMRI. Con posterioridad, los autores correlacionaron los resultados conductuales y de activación funcional cerebral con la presencia o no de variaciones alélicas en el gen que codifica a la proteína sináptica calcitonina 2. Los hallazgos de este estudio permitieron

demostrar la participación de esta proteína en el aprendizaje, así como su modulación tanto por el genotipo como por la exposición al tabaco durante la adolescencia.

El consumo de marihuana en sujetos jóvenes con antecedentes de exposición prenatal a esta sustancia parece producir un incremento significativo de la activación del giro temporal superior derecho durante la realización de tareas de memoria visuo-espacial, lo cual sugiere un posible reacomodo funcional neural de esta estructura derivado de la exposición a la droga (Smith *et al.*, 2010). Con otros medios de imagen por resonancia magnética, como la evaluación de las fracciones anisotrópicas en distintos tractos de la sustancia blanca, se ha demostrado una significativa disminución de esta medida en niños expuestos de manera prenatal a derivados opioides o al abuso materno de múltiples sustancias. Esto lleva a pensar que la exposición a estas drogas podría inducir cambios tempranos en el patrón de mielinización que afectan con posterioridad el procesamiento cognitivo complejo (Walhovd *et al.*, 2010).

En el caso de la exposición prenatal a cocaína, por ejemplo, se ha demostrado una desregulación en la relación atención/alertamiento, así como ineficiencia cognitiva en niños y jóvenes que fueron expuestos, con reducción de la capacidad para ejecutar tareas de memoria de trabajo con distractores emocionales (Li *et al.*, 2011). En niños de ocho y nueve años que acuden a la escuela primaria y que sufrieron exposición prenatal a la cocaína, también se ha comunicado un incremento de la activación de la corteza frontal inferior derecha y el caudado durante la ejecución de tareas con inhibición de las respuestas, en comparación con las mayores activaciones de la región temporooccipital, observadas en niños controles pareados según edad, escolaridad, IQ, nivel socioeconómico y otros factores de riesgo prenatal (Sheinkopf *et al.*, 2009). Este hallazgo podría significar que la exposición temprana a la cocaína no sólo puede afectar la activación atencional, sino también los sistemas cerebrales que participan en la inhibición de las respuestas conductuales.

Estudio de la actividad eléctrica cerebral

A la par de los cambios estructurales que se producen en el sistema nervioso central con el desarrollo, también la actividad eléctrica cerebral (expresada en el electroencefalograma, EEG) sufre cambios dependientes de la edad. Los cambios electroencefalográficos en el recién nacido forman parte de manifestaciones fisiológicas múltiples que reflejan el proceso de maduración neural.

En general, el recién nacido pasa más del 70% del tiempo dormido (entre 16 y 18 horas por día), estado que resulta interrumpido por breves periodos de vigilia por lo que los estudios electroencefalográficos se toman casi siempre durante el sueño. En el recién nacido se pueden distinguir dos tipos de patrones electrofisiológicos básicos: el sueño regular (denominado también como "trazo alternante") y el irregular (bajo voltaje dentro de la banda θ con polimorfismo e irregularidad) que también se identifican como sueño lento (SOL) y sueño paradójico (MOR), respectivamente. Se cree que el sueño paradójico desempeña un importante papel en el desarrollo y maduración del cerebro. Durante esta fase transcurren ajustes neuroendocrinos, en la transmisión neuronal y la síntesis proteica que son relevantes para la integración de los diferentes sistemas operacionales del SNC.

Cuando inicia el sueño en la etapa neonatal, los sujetos entran casi inmediatamente al sueño paradójico, que dura alrededor del 50% del tiempo total de sueño; los sujetos pue-

den permanecer dormidos hasta un máximo de cuatro horas continuas. Es difícil identificar las diferentes fases del sueño en los niños y más aún en los prematuros, puesto que para ello se usan índices que evolucionan casi de manera independiente.

La madurez eléctrica cerebral del neonato se establece de forma progresiva y después de las 36 semanas posconcepcionales los patrones electrofisiológicos empiezan a resultar más estables, lo que parece evidenciar la adaptabilidad del cerebro al riesgo de que se produzca un nacimiento precoz (Scher, 1996). En realidad, a partir de la semana 37° de gestación ya se pueden diferenciar con claridad las dos fases del sueño.

EEG y exposición prenatal a drogas

Si bien se ha notificado que la magnitud de δ en el EEG decrece de modo progresivo con aumento del sincronismo interhemisférico al aumentar la edad gestacional y concepcional, la vida extrauterina (por prematuridad) no acelera la maduración del EEG pero podría influir en la formación de los patrones de comportamiento durante el sueño de ondas lentas (Nunes *et al.*, 1997).

El estudio del EEG ha permitido demostrar que la exposición intrauterina a drogas afecta la organización posnatal del sueño y suprime la generación espontánea de movimientos durante éste. Si se considera que el incremento de la fragmentación del sueño determina una privación a mediano plazo, en el contexto de un déficit crónico de sueño, la atenuación consecuente de los movimientos fisiológicos que lo acompañan podría interpretarse como un modulador directo de las funciones cardiorrespiratorias, lo que sugiere un riesgo mayor de muerte súbita en lactantes expuestos de modo prenatal a las drogas (Troese *et al.*, 2008).

La evaluación del EEG en niños expuestos en fase prenatal al alcohol ha mostrado hipersincronismo del EGG en todas las fases de sueño, junto a un incremento del poder absoluto en δ, θ y α tanto durante el sueño SOL como en el MOR (Havlicek, Childiaeva & Chernick, 1977). El incremento global del poder espectral en recién nacidos expuestos de forma intrauterina al alcohol lo han notificado también otros grupos (Scher, Sun, Steppe, Banks, Guthrie & Sclabassi, 1994), que sugieren que la exposición temprana, incluso a una dosis alta pero única de alcohol, puede interferir con la maduración normal del sistema nervioso central.

D'Angiulli, Grunau, Maggi y Herdman (2006) realizaron una revisión de estudios que habían evaluado el EEG en niños con exposición prenatal a alcohol y concluyeron que los correlatos electroencefalográficos registrados podrían conducir en el futuro a construir un perfil de marcadores neurofisiológicos vinculados con la exposición intrauterina a esta droga y que de modo invariable la exposición al alcohol durante la etapa fetal determinaba consecuencias nocivas para el desarrollo neurocognitivo posterior.

En niños recién nacidos expuestos a la cocaína se ha informado una elevada incidencia de anormalidades en el EEG (con predominio de la presencia de actividad irritativa) que disminuyen de manera progresiva con el incremento de la edad (Wada, Ogawa, Sonoda & Sato, 1996). Asimismo, en niños de seis años de edad que sufrieron exposición prenatal a cocaína se ha comunicado una asimetría frontal (por incremento hemisférico derecho) del poder espectral total, en relación con una menor reactividad emocional y más dificultades para cooperar en la realización de tareas, lo que se interpretó como alteraciones en el desarrollo socioemocional (Jones, Field, Davalos & Hart, 2004).

En general, se acepta que la exposición prenatal a la cocaína altera las variables cuantitativas del EEG y que se caracteriza por un exceso en el poder relativo α, junto con déficits en los poderes absolutos y relativos de las bandas δ y θ (Prichep, Kowalik, Alper & de Jesus, 1995).

En el caso de la exposición prenatal al tabaco hay muy pocos referentes en las publicaciones de estudios de EEG realizados a pacientes expuestos de forma exclusiva a la nicotina. Destaca aquí el estudio longitudinal conducido por Scher, Richardson y Day (2000), quienes evaluaron el EEG cuantitativo de niños expuestos a diversas drogas el segundo día de vida extrauterina y al cumplir el año de edad; estos especialistas demostraron que la exposición materna al tabaco afecta el estado de regulación y la actividad cortical de los niños expuestos. Cabría añadir un reciente estudio del grupo de los autores que evaluó el EEG de niños menores de tres semanas, que resultaron expuestos a una combinación de cocaína, tabaco y alcohol; en este protocolo se demostraron lentitud y menor organización del trazado, así como decremento significativo de la energía absoluta y relativa en las bandas lentas y total (en particular en regiones posteriores), con disminución significativa de la coherencia durante la fase de sueño MOR en los niños expuestos en relación con un grupo control sano (Jiménez, González-Garrido, Gómez-Velázquez & Gutiérrez-Padilla, 2011).

Potenciales relacionados con eventos y exposición prenatal a drogas

En general, se ha demostrado que la exposición prenatal a drogas altera los cambios de maduración de los potenciales evocados visuales de corta latencia, lo que produce en esencia una prolongación de la latencia de sus principales componentes (Scher *et al.*, 1998). Sin embargo, también se han informado efectos deletéreos de la exposición prenatal a drogas sobre los potenciales visuales de larga latencia. Un ejemplo de ello fue la resultante del estudio conducido por Burden *et al.*, (2011), en el cual hallaron que, a pesar de que las ejecuciones conductuales de dos grupos de niños eran similares, uno expuesto prenatalmente al alcohol y otro de niños controles, la exposición prenatal se vinculó con la presencia de alteraciones en el procesamiento neurofisiológico de la inhibición de la respuesta y el reconocimiento en memoria.

El estudio de los PRE de larga latencia (en particular del componente denominado *mismatch negativity*) ha permitido demostrar que los efectos nocivos de la exposición prenatal pueden incrementarse cuando la embarazada consume más de una droga de abuso. En este sentido, la evaluación de niños expuestos a 2 o 3 drogas de la combinación cocaína, tabaco y alcohol demostró que el proceso automático de actualización temprana de la información auditiva es sensible a la exposición intrauterina a drogas y que esta alteración del neurodesarrollo parece depender de modo directo de la cantidad de drogas combinadas, aun en el caso de que se trate de dosis bajas de cada una de ellas (Martínez-Borrayo, González-Garrido, Gutiérrez-Padilla & Gómez-Velázquez, 2010).

Otros estudios de PRE que han demostrado gran utilidad han sido los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC). La aplicación extensiva de este tipo de estudio a niños expuestos *in utero* a la cocaína permitió demostrar, por ejemplo, la aparición de un incremento de las latencias interpicos de las respuestas electrofisiológicas; esto indica que hay una alteración en el estado de la transmisión neural (Lester *et al.*, 2003).

Al evaluar los PEATC fue posible también examinar el postulado de que una de las principales consecuencias de la exposición fetal al consumo materno de tabaco es la aparición de déficits en el procesamiento auditivo y por consiguiente de trastornos en el desarrollo del lenguaje y la lectura. En este sentido, Kable, Cole, Lynch y Carroll (2009) comprobaron que la exposición prenatal al tabaco prolonga la latencia de las respuestas auditivas del tallo cerebral en los niños expuestos, lo que sugiere una interferencia temprana con la codificación sensorial de los estímulos sonoros.

CONSIDERACIONES FINALES

La determinación de marcadores neurofuncionales que reflejen una acción deletérea de la exposición prenatal a drogas sobre el desarrollo fetal y posnatal enfrenta múltiples retos metodológicos. Es un hecho que para asegurar de modo irrefutable la existencia de esta relación nociva y generalizar las conclusiones de los estudios realizados habría que considerar y estandarizar variables difícilmente controlables, como la composición de los grupos a estudiar, otros factores concomitantes como la atención y seguimiento obstétrico recibidos, la presencia de complicaciones del embarazo, variables morfológicas como peso al nacer y perímetro cefálico, entre otras, además de algunos trastornos fisiológicos en los recién nacidos expuestos que podrían derivar de alteraciones dietéticas maternas que suelen coexistir con el consumo de drogas.

Los cambios conductuales, cognitivos, de adaptación social, u otros, relacionados con la exposición prenatal a drogas y que se han notificado desde la infancia y la adolescencia, son difíciles de disociar del peso específico de otras variables ambientales, como el tipo de hogar en el que crece el niño, el apego o desapego afectivo de la madre durante el desarrollo temprano, la estimulación sensorial o guía afectivo-conductual que recibe, los cuidados dietéticos durante su crecimiento, y otros más. Si a esto se añade un pobre control, por la falta de información fidedigna, sobre la cantidad, intensidad, frecuencia, tiempo de exposición, tipo de drogas empleadas y su ubicación en periodos determinados del embarazo, es posible conformar una idea más exacta de la dimensión mayúscula del reto que enfrenta el estudio de la relación *exposición temprana a drogas - efecto sobre el desarrollo*.

Al considerar lo anterior, puede concluirse que la evaluación del estado funcional del sistema nervioso central del recién nacido expuesto a drogas con técnicas imagenológicas en combinación con estudios neurofuncionales (como la determinación del estado de su actividad eléctrica cerebral), podría contribuir a delinear algunos marcadores tempranos de probable lesión o deterioro del desarrollo y promover, por consiguiente, la toma de acciones específicas de habilitación o rehabilitación.

En cuanto a la investigación en este campo, sería muy conveniente promover la realización de estudios longitudinales con grupos controles seleccionados de manera cuidadosa, con un especial énfasis en realizar una interpretación clínica contextualizada de los resultados. El combate social y multiinstitucional de la exposición intrauterina a drogas, sin duda, debe constituir una prioridad de salud que implique el uso y aplicación cotidianos de las más novedosas tecnologías para identificar factores de riesgo que puedan prevenirse o, en su caso, detectar en un periodo temprano cualquier desviación del desarrollo para diseñar planes de intervención oportuna.

REFERENCIAS

Astley, S., Clarren, S., Little, R., Sampson, P., & Daling, J. (1992). Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol and/or cocaine. *Pediatrics*, 89(1), 67-77.

Bandstra, E., Morrow, C., Anthony, J., Churchill, S., Chitwood, D., Steele, B., et. al. (2001). Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*, 108(6), 1309-1319.

Becker, M., Warr-Leeper, G., & Leeper, H. (1990). Fetal alcohol syndrome: A description of oral motor, articulatory, short-term memory, grammatical, and semantic abilities. *Journal of Common Disorders*, 23, 97–124.

Bennett, D.S., Mohamed, F.B., Carmody, D.P., Bendersky, M., Patel, S., Khorrami, M., et al., (2009). Response inhibition among early adolescents prenatally exposed to tobacco: an fMRI study. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(5), 283-90.

Benveniste, H., Fowler, J.S., Rooney, W.D., Scharf, B.A., Backus, W.W., Izrailtyan, I., et al. (2010). Cocaine is pharmacologically active in the nonhuman primate fetal brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(4), 1582-7.

Burden, M.J., Westerlund, A., Muckle, G., Dodge, N., Dewailly, E., Nelson, C.A., et al., (2011). The effects of maternal binge drinking during pregnancy on neural correlates of response inhibition and memory in childhood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(1), 69-82.

Chasnoff, I., Griffith, D., Freier, C., & Murray, J. (1992). Cocaine polydrug use in pregnancy: two years of follow-up. *Pediatrics*, 89(2), 284-289.

Coles, C.D., & Li, Z. (2011). Functional neuroimaging in the examination of effects of prenatal alcohol exposure. *Neuropsychology Review*, 21(2), 119-32.

D'Angiulli, A., Grunau, P., Maggi, S., & Herdman, A. (2006). Electroencephalographic correlates of prenatal exposure to alcohol in infants and children: a review of findings and implications for neurocognitive development. *Alcohol*, 40(2), 127-33.

Day, N., Richardson, G., Robles, N., Sambamoorthi, U., Taylor, P., Scher, M., et. al. (1990). Effect of prenatal alcohol exposure on growth and morphology of offspring at 8 months of age. *Pediatrics*, 85(5), 748-752.

Dempsey, D., Hajnal, B., Partridge, C., Jacobson, S., Good, W., Jones, R., et. al. (2000). Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in-utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics*, 106(1), 79-85.

Evrard, S.G. 2010. Prenatal alcohol exposure as an etiological factor in neuropsychiatric diseases of childhood, adolescence and adulthood. *Vertex*, 21(92), 260-5.

Finer L.B. & Henshaw, S.K. 2006. "Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001". *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 38(2), 90–96, 2006.

Gil-Mohapel, J., Boehme, F., Kainer, L., & Christie, B.R. (2010). Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models. *Brain Research Reviews*, 64(2), 283-303.

González, J., Moya, M., & Carratalá, F. (1999). "Floppy infant" en gemelos por uso de benzodiacepinas durante la gestación. *Revista de Neurología*, 29, 121-123

Gutiérrez-Padilla, J.A., González-Garrido, A.A., Gómez-Velázquez, F.R., Torre-Gutiérrez, M., Ávalos-Huizar, L.M., García-Hernández, H., et al., (2008). Hijos de madres adictas con síndrome de abstinencia en Terapia Intensiva Neonatal. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*, 65, 276-281.

Havlicek, V., Childiaeva, R., & Chernick, V. (1977). EEG frequency spectrum characteristics of sleep states in infants of alcoholic mothers. *Journal of Pediatric Neurobiology*, 8(4), 360-73.

Hannigan, J. & Armant, R. (2000). Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. *Seminars in Neonatology*, 5, 243-254.

Jacobson, S., Jacobson, J., & Sokol, R. (1993). Prenatal alcohol exposure and infants information processing ability. *Child Development*, 64, 1706-1721.

Jacobsen, L.K., Picciotto, M.R., Heath, C.J., Mencl, W.E., & Gelernter, J. (2009). Allelic variation of calsyntenin 2 (CLSTN2) modulates the impact of developmental tobacco smoke exposure on mnemonic processing in adolescents. *Biological Psychiatry*, 65(8):671-9.

Jiménez-Almaraz, G., González-Garrido, A.A., Gómez-Velázquez, F.R., & Gutiérrez-Padilla, A. (2011). Estudio de la actividad eléctrica cerebral en niños expuestos intraútero a dosis bajas de cocaína, tabaco y alcohol. *Anuario de Investigación en Adicciones*. 12(1), 30-42.

Jones, H.E., Berkman, N.D., Kline, T.L., Ellerson, R.M., Browne, F.A., Poulton, W., et al., (2011). Initial feasibility of a woman-focused intervention for pregnant African-American women. *International Journal of Pediatrics*, 2011: 389285.

Jones, H.E., Martin, P.R., Heil, S.H., Kaltenbach, K., Selby, P., Coyle, M.G., et al. (2008). Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(3), 245–259.

Jones, N., Field, T., Davalos, M., & Hart, S. (2004). Greater right frontal EEG asymmetry and nonemphathic behavior are observed in children prenatally exposed to cocaine. *The International Journal of Neuroscience*, 114(4), 459-480.

Kable, J.A., Coles, C.D., Lynch, M.E., & Carroll, J. (2009). The impact of maternal smoking on fast auditory brainstem responses. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(4), 216-24.

Kodituwakku, P., May, P., Clericuzio, C. & Weers, D. (2001). Emotion-related learning in individuals prenatally exposed to alcohol: an investigation of the relation between set shifting of responses, and behavior. *Neuropsychologia* 39, 699-708.

Lebel, C., Rasmussen, C., Wyper, K., Andrew, G., & Beaulieu, C. (2011).Brain microstructure is related to math ability in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(2), 354-63.

Lebel, C., Roussotte, F., & Sowell, E.R. (2011). Imaging the impact of prenatal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychology Review*, 21(2), 102-18.

Lester, B.M., Lagasse, L., Seifer, R., Tronick, E.Z., Bauer, C.R., Shankaran, S., et al., (2003). The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of prenatal cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *The Journal of Pediatrics*, 142(3), 279-85.

Little, R. (1977). Moderate alcohol use during pregnancy and decrease infant birth weight. *American Journal of Public Health*, 67, 1154-1156.

Li, Z., Santhanam, P., Coles, C.D., Lynch, M.E., Hamann, S., Peltier, S., et al., (2011). Increased "default mode" activity in adolescents prenatally exposed to cocaine. *Human Brain Mapping*, 32(5), 759-70.

Martínez-Borrayo J.G., González-Garrido A.A., Gutiérrez Padilla, J.A., & Gómez-Velázquez, F.R. (2010). Detección precoz de alteraciones neurofisiológicas asociadas con la exposición prenatal a drogas de abuso. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 11: 37-49.

Matthews, T. (2001). Smoking during pregnancy in the 1990s. *National Vital Statistics Report*, 49(7), 1-14.

Mattson, S., Goodman, A., Caine, C., Delis, D., & Riley, E. (1999). Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 23(11), 1808-1815.

Mattson, S., Riley, E., & Gramling, L. (1998). Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with of without physical features of fetal alcohol syndrome. *Neuropsychology* 12, 146-153.

McElhatton, P., Bateman, D., Evans, C., Pughe, K., & Thomas, S. (1999). Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *The Lancet*, 354, 1441-1442.
Mentis, M., & Lundgren, K. (1995). Effects of prenatal exposure to cocaine and associated risk factors on language development. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38, 1303–1318.
Nunes, M.L., Da, Costa, J.C., & Moura-Ribeiro, M.V. (1997). Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and full term newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 102(3), 186-91.
O'Leary-Moore, S.K., Parnell, S.E., Godin, E.A., Dehart, D.B., Ament, J.J., Khan, A.A., et al., (2010). Magnetic resonance microscopy-based analyses of the brains of normal and ethanol-exposed fetal mice. *Birth Defects Research. Part A. Clinical and Molecular Teratology* 88(11), 953-64.
Prichep, L.S., Kowalik, S.C., Alper, K., & de Jesus, C. (1995). Quantitative EEG characteristics of children exposed in utero to cocaine. *Clinical Electroencephalography*, 26(3), 166-72.
Roberts, A.D., Moore, C.F., De Jesus, O.T., Barnhart, T.E., Larson, J.A., Mukherjee, J., et al., (2004). Prenatal stress, moderate fetal alcohol, and dopamine system function in rhesus monkeys. *Neurotoxicoloy and Teratology* 26(2), 169-78.
Röskam, S., & Koch, M. (2009). Effects of neonatal and peripubertal ethanol treatment on various aspects of adult rat behavior and brain anatomy. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(3):249-56.
Roussotte, F.F., Bramen, J.E., Nunez, S.C., Quandt, L.C., Smith, L., O'Connor, M.J., et al., (2011). Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: the effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. *Neuroimage*, 54(4): 3067-75.
Scher, M.S., Dokianakis, S.G., Sun, M., Steppe, D.A., Guthrie, R.D., & Sclabassi, R.J. (1996). Computer classification of sleep in preterm and full-term neonates at similar postconceptional term ages. *Sleep*, 19(1),18-25.
Scher, M.S., Richardson, G.A., & Day, N.L. (2000).Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Journal of Pediatrics*, 105(1 Pt 1), 39-48.
Scher, M.S., Richardson, G.A., Robles, N., Geva, D., Goldschmidt, L., Dahl, R.E., et al., (1998). Effects of prenatal substance exposure: altered maturation of visual evoked potentials. *Pediatric Neurology*, 18(3), 236-43.
Scher, M.S., Sun, M., Steppe, D.A., Banks, D.L., Guthrie, R.D., & Sclabassi, R.J. (1994). Comparisons of EEG sleep state-specific spectral values between healthy full-term and preterm infants at comparable postconceptional ages. *Sleep*, 17(1):47-51.
Shankaran, S., Das, A., Bauer, C., Bada, H., Lester, B., Wright, L., et. al. (2004). Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics*, 114(2), 226-234.
Sheinkopf, S.J., Lester, B.M., Sanes, J.N., Eliassen, J.C., Hutchison, E.R., Seifer, R., et al., (2009). Functional MRI and response inhibition in children exposed to cocaine in utero. Preliminary findings. *Developmental Neuroscience*, 31(1-2), 159-66.
Slotkin, T. (1998). Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(3), 931-45.
Smith, A.M., Longo, C.A., Fried, P.A., Hogan, M.J., & Cameron, I. (2010). Effects of marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults. *Psychopharmacology* (Ber), 210(3):429-38.

Troese, M., Fukumizu, M., Sallinen, B.J., Gilles, A.A., Wellman, J.D., Paul, J.A., et al., (2008). Sleep fragmentation and evidence for sleep debt in alcohol-exposed infants. *Early Human Development*, 84(9):577-85.

Visscher, W., Feder, M., Brady, T., Burns, A. & Bray, R. (2003). The impact of smoking and other substance use by urban women on the birthweight of their infants. *Substance Use and Misuse*, 38(8), 1063–1093.

Wada, M., Ogawa, T., Sonoda, H., & Sato, K. (1996). Development of relative power contribution ratio of the EEG in normal children: a multivariate autoregressive modeling approach. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(1), 69-75.

Walhovd, K.B., Westlye, L.T., Moe, T., Slinning, K., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., et al. (2010). White matter characteristics and cognition in prenatally opiate- and polysubstance-exposed children: A diffusion tensor imaging study. AJNR. *American Journal of Neuroradiology*, 31(5):894-900.

Zierler, S., & Krieger, N. (1997). Reframing women's risk: social inequalities and HIV infection. *Annual Review of Public Health*, 18:401–436.

Capítulo 7

Aproximación al estudio de los trastornos del comportamiento alimentario y del consumo de drogas

Héctor Martínez Sánchez

INTRODUCCIÓN

Como ocurre con muchos campos de la actividad científica, la investigación de las relaciones entre nutrición y conducta humana no es fácil. A pesar de la gran cantidad de estudios que exploran los mecanismos y procesos fisiológicos y psicológicos, el conocimiento de las variables que operan en el comportamiento alimentario aún es escaso debido, entre otras razones, a la falta de la exploración sistemática de factores nutricionales relevantes en el estudio del consumo alimentario humano (Lieberman, 2005; Herman, 1996). Las dietas humanas representan una enorme diversidad y en la actualidad se han ampliado de forma excesiva hasta alcanzar niveles prácticamente inmanejables tras la aparición de numerosos complementos alimenticios disponibles.

Estos complementos alimenticios pretenden representar algún beneficio para el cuerpo humano al proporcionar algunos de los nutrientes deficitarios en el organismo. Los hay que prometen una rápida pérdida de peso corporal, un moldeamiento de la figura ideal, un desarrollo muscular, o bien la desaparición de adiposidades en alguna región del cuerpo. Otros productos nutricionales aseguran aliviar el estrés, la ansiedad o la depresión. Infortunadamente, aún no se consiguen tales bondades preconizadas por sus productores. La evidencia científica que pueda dar confiabilidad a los efectos previstos es muy débil o no existe (Lieberman, 2005).

Una tarea que exige la atención de los investigadores del campo de la nutrición y la conducta humana es el desarrollo de métodos y técnicas que permitan valorar los alcances de los productos disponibles para el consumo humano (Lieberman, 2005). La empresa no es sencilla y, por si esto no bastara, es contra reloj. Si se revisan las publicaciones acerca de los trastornos de comportamiento alimentario que padece la humanidad, se observa que cada vez surgen nuevos trastornos antes de poder solucionar los que ya tienen cierta prevalencia entre la población. La bulimia, la anorexia nerviosa y la obesidad se han convertido en trastornos alimentarios típicos de la sociedad occidental. En contraste con los problemas alimentarios de la década de 1960, en los que la hambruna y la desnutrición de ciertos países africanos y de economías empobrecidas se relacionaba en particular con factores económicos y políticos, estos tres tipos de trastornos han aumentado en forma alarmante dentro de una sociedad y unos segmentos de la población, aunque no de modo exclusivo, que no están desfavorecidos en términos económicos y los nutrientes indispensables están al alcance de la mayoría.

La vigorexia, que incluye a la dismorfia muscular caracterizada por una preocupación obsesiva por el estado físico que lleva a una distorsión corporal debido al exceso de actividad y al consumo frecuente de esteroides y anabólicos, o la ebriorexia, que resulta de la combinación de una alimentación escasa (anorexia) y consumo de alcohol como forma de obtención de calorías, son algunos ejemplos de trastornos que en mayor o menor medida se han vinculado con alteraciones del comportamiento alimentario. Todos ellos, con algún componente adictivo por el consumo de sustancias, irrumpen en una sociedad moderna, informada, altamente tecnificada y sin mayores desventajas económicas. No obstante, y a pesar de este oscuro panorama, hay fundadas esperanzas para alcanzar soluciones que permitan vislumbrar un futuro con mayor bienestar social.

Aunque aún existen comunidades y sectores amplios de la población que padecen problemas de desnutrición, la magnitud de su alcance se ha revertido en grado considerable. En efecto, la desnutrición mundial ha decrecido de manera positiva, en parte debido a las disposiciones de las organizaciones mundiales que se han hecho cargo de proveer las condiciones para alimentar a las poblaciones necesitadas.

Datos epidemiológicos de México muestran que en ocho años se incrementó en más de 60% la atención de enfermedades relacionadas con el sobrepeso y la obesidad. En cifras aproximadas, un 70% de los adultos en México sufre sobrepeso y cuatro millones y medio de niños de 5 a 11 años ya padecen este tipo de problemas. La primera causa de muerte en el país es la diabetes y el 90% de los casos es efecto del sobrepeso o la obesidad. En contraste, hay casi dos millones de niños indígenas desnutridos, según Gustavo Maldonado Venegas, director de la ONG Fondo para la Paz, quien afirmó a la prensa que siete de cada 10 niños de comunidades indígenas sufren desnutrición (http://www.rnw.nl/espanol/article/mexico-primer-lugar-mundial-en-obesidad).

En la actualidad, algunos países que han reducido la desnutrición, sobre todo la infantil, padecen de forma paradójica el incremento sostenido de la obesidad y en particular de la obesidad infantil. Como ocurre con otros trastornos alimentarios, esta anomalía deriva en alteraciones del organismo que a menudo son letales (paro respiratorio, infartos, diabetes, entre otros). Un factor adicional que acompaña al conjunto de trastornos del comportamiento alimentario es el incremento del consumo de drogas legales e ilegales, que se vincula con el desarrollo de estos trastornos. La ingestión de cafeína, nicotina, alcohol,

drogas sintéticas o naturales, narcóticos y barbitúricos tiene repercusiones en los hábitos de consumo alimentario, es decir, interactúa con la dieta normal.

Este capítulo se enfoca en estos aspectos, en la forma en que la investigación científica se aproxima al estudio de los trastornos del comportamiento alimentario que afectan a grandes sectores de la sociedad, y la manera en que sería posible controlarlos para producir medidas preventivas eficaces que permitan erradicarlos o cuando menos acotarlos en dimensiones manejables. De especial interés es la aparición del consumo de ciertas drogas; éstas, al combinarse con la alteración de los hábitos alimentarios, producen un efecto muchas veces letal en el funcionamiento del organismo y es la población adolescente y juvenil el sector más vulnerable. En la parte final se incluyen varios ejemplos, algunas medidas desarrolladas en el laboratorio del autor relacionadas con el estudio de la conducta alimentaria y, en este caso, con la vinculación de los efectos del consumo de alcohol empleando ratas como sujetos experimentales.

REGULACIÓN DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y LA HOMEOSTASIS

Para situar el problema del estudio de los trastornos del comportamiento alimentario en una dimensión comprensible, es necesario establecer al menos un parámetro que permita comparar el nivel en el que se puede identificar cualquier trastorno alimentario. Este parámetro lo ofrece de manera natural la mayoría de las especies no humanas. Desde un punto de vista evolutivo se ha demostrado que en especial los mamíferos han desarrollado mecanismos regulatorios gracias a los cuales han establecido y mantenido un equilibrio entre los nutrientes que consumen y el costo del gasto energético que su cuerpo produce mediante su actividad. Cannon (1932) denominó homeostasis a esta tendencia de los organismos a mantener el equilibrio de la economía interna del organismo. El concepto de homeostasis ha sido central en las teorías de autorregulación y de economía interna de los organismos y ha demostrado su utilidad como una referencia obligada cuando se revisa el estudio de los trastornos alimentarios en seres humanos y los que se generan en el laboratorio con especies no humanas. Sin embargo, algunos de los trastornos alimentarios actuales han puesto a prueba la extensión de la noción de equilibrio para explicar las anomalías o conductas anómalas que caracterizan a dichas alteraciones.

Estos mecanismos de autorregulación, de manera paradójica, se desarrollan en un organismo vivo cuya estructura corporal es muy inestable. Pequeñas alteraciones sensoriales producen en ocasiones cambios notables que se manifiestan en reacciones en apariencia desmesuradas. Por ejemplo, un leve pinchazo en el brazo de una persona puede tener como resultado una respuesta compleja que incluye una brusca retirada del brazo acompañada de un grito ruidoso, o bien el ligero contacto con una superficie ardiente puede producir, además de un daño en la piel, llanto, quejidos y movimientos gestuales evidentes. Este alto grado de inestabilidad de la materia corporal puede incluso llevar a la muerte. La acción de un veneno, un gas o una descarga eléctrica son agentes externos que también pueden conducir a la muerte. El daño que pueden infligir a la estructura corporal puede ser letal e irreparable.

Cannon (1932) señaló que la capacidad de los seres vivos para mantener el equilibrio de la economía interna del organismo causó una enorme impresión a los biólogos. Muchas

enfermedades se curan sin la necesidad de administrar ningún fármaco, debido a que el propio organismo es capaz de autorregularse cuando su estado normal se altera. Es notable la forma en que el organismo vivo reacciona ante influencias externas lesivas; asimismo, estas influencias funcionan como señales que inducen la emergencia de actividad compensatoria para reparar o neutralizar el posible daño. Cannon (1932) proporciona dos ejemplos bastante ilustrativos de esta plasticidad de la estructura corporal de un ser viviente bajo condiciones externas extremas. En el caso humano, una persona puede exponerse a un calor seco de 115 a 128 °C durante un tiempo sin que su temperatura corporal se eleve por encima de lo normal. En el caso no humano, un mamífero del ártico no manifiesta una baja notable de su temperatura corporal cuando se expone a una temperatura fría extrema, por ejemplo 35 °C bajo cero.

Estos ejemplos de autorregulación o activación compensatoria ante la presencia de agentes externos también se observan cuando la influencia perturbadora procede del interior mismo del organismo. Un ejemplo es el exceso de esfuerzo muscular, que requiere la disipación del calor producido por tal nivel de esfuerzo. Sin embargo, otras especies no han conseguido evolucionar lo suficiente para poder generar protecciones y hacer frente a las influencias externas que ponen en riesgo su supervivencia. Un anfibio como la rana aún no tiene los medios para prevenir la evaporación de agua de su cuerpo y por tanto no controla la regulación de su temperatura. En consecuencia, no puede permanecer mucho tiempo fuera del agua y durante el invierno tiene que vivir sumergida en el agua la mayor parte del tiempo. En contraste, los reptiles sí han desarrollado esta protección contra la rápida pérdida de agua y pueden desplazarse y vivir alejados de un ambiente húmedo, incluidos los ambientes desérticos. Sin embargo, tanto los reptiles como los anfibios son especies de "sangre fría", es decir, que su temperatura corporal es semejante a la del ambiente en el que viven, por lo que durante el invierno reducen en grado notable su actividad.

De acuerdo con el propio Cannon (1932), la perfección del proceso del mantenimiento de un estado estable es el resultado de una evolución gradual más que un don especial de los organismos superiores. Un organismo se integra con un conjunto de sistemas fisiológicos que funciona en forma coordinada en estados estables que Cannon denominó **homeostasis**. Esta denominación hace referencia a una condición que puede variar y la cual es relativamente constante.

En resumen, el concepto de homeostasis ha desempeñado un papel muy importante en la explicación del funcionamiento de los distintos mecanismos fisiológicos que dan lugar al mantenimiento del equilibrio interno que permite sobrevivir a un organismo. Sin estos mecanismos de autorregulación sería muy difícil comprender procesos más complejos que han evolucionado en los organismos superiores. En este caso particular, la noción de homeostasis ha posibilitado estudiar los mecanismos y variables que intervienen en el hambre, la sed, la saciedad, o el apetito, para aumentar la comprensión de la conducta alimentaria y atenuar los trastornos alimentarios actuales. En esa vía de razonamiento, las medidas de exploración de las condiciones en las que el fenómeno alimentario ocurre han tomado diferentes vertientes, según sea que el énfasis se conceda al origen externo o interno de las influencias que pueden afectar el consumo de los nutrientes necesarios para el organismo.

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO Y HOMEOSTASIS

Si bien es clara la utilidad heurística, conceptual y metodológica de la noción de homeostasis para entender el fenómeno alimentario, en especial en los mamíferos superiores, al mismo tiempo es necesario considerar sus límites o restricciones ante las nuevas condiciones ambientales que la vida actual ha determinado. La idea del mantenimiento de un equilibrio interno del organismo se ha objetado por los llamados trastornos o alteraciones alimentarias que parecen no atender los mecanismos de autorregulación y que afectan la vida de las personas. La anorexia, bulimia y obesidad son los trastornos que han llamado más la atención, tanto socialmente como a los investigadores en este campo. La anorexia nerviosa se caracteriza por una rápida pérdida de peso que puede acelerarse por el exceso de actividad, el vómito autoinducido y el abuso de laxantes, por un padecimiento endocrino, en particular amenorrea en las mujeres y un miedo excesivo a ganar peso (Szmukler, 1987). La bulimia nerviosa en un término que significa comer en exceso. De acuerdo con Palmer (1987), los criterios sugeridos para su diagnóstico son: a) los pacientes muestran una urgencia irrefrenable por comer de forma desmedida; b) sufren por evitar la comida ingerida en exceso y se inducen el vómito, usan laxantes, o ambas cosas; y, c) tienen miedo mórbido a subir de peso. La obesidad es una condición del organismo en la cual la cantidad de grasa en el cuerpo es excesivamente grande y se refleja en el peso corporal (Bennett, 1987).

En los últimos veinte años, la anorexia y la bulimia han sido fenómenos estudiados de manera amplia, tanto en el laboratorio como en el ámbito clínico. Martínez y Gómez (2009) han reseñado las medidas experimentales ideadas en el laboratorio para caracterizar a estos trastornos. Palmer (1987) ha documentado la naturaleza de la bulimia, su origen y tratamientos. Szmukler (1987) y Froján, González, y Cristóbal (2006) han documentado el trastorno de la anorexia nerviosa desde una perspectiva clínica y el tratamiento. Bennett (1987) también se ha ocupado de los tratamientos de la obesidad.

Sin duda, comer es una conducta compleja en la que interviene una gama de procesos regulatorios tanto fisiológicos como psicológicos, para el mantenimiento del equilibrio de la economía interna del organismo (Levine y Billington, 1997). Estos autores han documentado la forma en que ciertos neurorreguladores como los neuropéptidos Y, los opioides péptidos o la corticotropina interactúan con otros reguladores en distintos sitios cerebrales para tratar de explicar desde una perspectiva neural los mecanismos que llevan a comer. En este contexto se analiza la función que desempeñan los neurorreguladores que inician una comida y el valor reforzante de la comida o la saciedad (Levine y Billington, 1997).

De acuerdo con Leibowitz (1990), recientes estudios farmacológicos han estudiado con mayor precisión la naturaleza del efecto inhibidor de la serotonina en el cerebro (5-hidroxitriptamina) sobre el comportamiento alimentario. Se han identificado los sitios del cerebro y los receptores que participan, y un posible papel fisiológico de la serotonina endógena en el control de los patrones naturales de la comida y la selección de nutrientes. Se ha planteado que una estructura como el hipotálamo medial desempeña una función clave en la mediación de la acción de la serotonina. En particular, los núcleos paraventricular y ventromedial están relacionados con el control del equilibrio de energía, en tanto que el núcleo supraquiasmático se ha identificado como determinante de los patrones circadia-

nos de la ingestión. La estimulación de estos tres núcleos serotoninérgicos, en conjunto con la serotonina exógena o drogas que liberan serotonina endógena, reduce de forma preferencial la ingestión de carbohidratos en la alimentación natural de animales, mediante los mecanismos de saciedad que participan en la terminación del consumo de alimento.

Leibowitz (1990) ha establecido que este fenómeno de saciedad tiene la clara mediación de la serotonina y tal vez de los receptores de serotonina, lo cual lo diferencia de los autorreceptores inhibidores que a su vez potencian la alimentación, quizá por inhibición de la liberación de serotonina. La actividad de la función serotoninérgica en el hipotálamo medial presenta un ritmo circadiano que se caracteriza por un pico en el inicio del ciclo activo cuando la motivación para comer es más fuerte y se precipita por un déficit en las reservas de energía. En ese momento, los hidratos de carbono adquieren una preferencia natural como macronutrientes y al parecer la serotonina se vuelve más activa en estas condiciones para terminar la comida rica en carbohidratos, posiblemente mediante la activación de las neuronas de saciedad localizadas en el hipotálamo medial.

En este proceso la serotonina puede operar en forma antagónica con otros receptores que funcionan con regularidad para aumentar el consumo de carbohidratos en el inicio del ciclo de la alimentación natural. Por otra parte, mientras que se produce la inducción de saciedad de los hidratos de carbono, la serotonina también puede desempeñar un papel en el cambio de la preferencia del animal hacia la proteína. De esta forma, la regulación de este macronutriente está estrechamente ligada a la de los hidratos de carbono, y por lo regular se prefiere en la segunda comida del ciclo de la alimentación natural. La hipótesis de que las alteraciones en función de la serotonina se producen en los trastornos alimentarios encuentra sustento en cierta evidencia farmacológica. En la anorexia nerviosa se ha observado que tiene la función de normalizar la recuperación del peso y en apariencia también tiene efectos sobre el hambre. Ahora bien, estas alteraciones en la función serotoninérgica pueden perpetuar los síntomas de la anorexia nerviosa una vez que el trastorno se inicia. Algunos fármacos que afectan en parte la función serotoninérgica facilitan la ganancia de peso junto con una psicoterapia integrada y un programa de comportamiento.

Asimismo, Leibowitz (1990) informa que se ha encontrado que en los individuos con bulimia nerviosa, al margen de la presencia de otros trastornos como la anorexia nerviosa o la depresión mayor, y en quienes han mantenido un peso corporal relativamente estable y sin episodios de atracones/vómitos por lo menos durante tres semanas, las respuestas de la prolactina a los agonistas de la serotonina decrecen en grado significativo. Estos hallazgos indican que la respuesta postsináptica en las vías serotoninérgicas hipotálamo-hipófisis se reduce en la bulimia. Alteraciones similares en las vías de la serotonina o por encima del nivel del hipotálamo pueden contribuir a comer en exceso y a la aparición de otros síntomas conductuales en personas bulímicas. La respuesta clínica a varios agentes psicotrópicos potencian la transmisión serotoninérgica, lo que fortalece la hipótesis de la desregulación de la serotonina en la bulimia nerviosa.

Éstos son ejemplos de cómo el proceso de homeostasis puede verse alterado por agentes externos y modificar los consumos de alimento y líquidos y, al mismo tiempo, mecanismos fisiológicos específicos. Es probable que las especies no humanas sean las que más se han beneficiado de este proceso de homeostasis, ya que no desarrollan trastornos alimentarios de forma evidente como en el caso de los humanos, salvo un desequilibrio notorio de las condiciones ambientales por restricciones naturales de su nicho ambiental,

como una sequía, cambios de temperatura inesperados, o bien excesos como las inundaciones, huracanes, plagas, y otros desastres. Bajo condiciones naturales regulares no se identifica a miembros de alguna especie que muestren signos de obesidad o sobrepeso. Desde el punto de vista genético, los elefantes o los hipopótamos nacen con una estructura determinada que se desarrolla de forma impresionante a lo largo de la vida. En el caso de los elefantes, la piel, la masa muscular y la estructura ósea son extraordinariamente pesadas; nacen con un peso aproximado de 120 kg después de 22 meses de gestación y representan a los mamíferos terrestres más grandes en la actualidad.

Lo mismo ocurre en el otro extremo: en su hábitat natural no hay elefantes o hipopótamos famélicos o de una delgadez extrema. En condiciones normales, las especies animales mantienen un peso regular y acorde con su curva de crecimiento. Los únicos animales que pueden identificarse con esas características extremas son los domésticos, es decir, los que viven con los seres humanos, ya sea como mascotas que tienden al sobrepeso o como animales que deambulan por el vecindario con señales de desnutrición.

La relativamente reciente aparición de los trastornos alimentarios en el ambiente social humano que no se deben a situaciones naturales extremas, como las restricciones ocasionadas por las guerras o la pobreza, indican que las causas se vinculan con las formas de alimentación humanas. Todos los comportamientos se relacionan con la ingestión de alimento y otras sustancias que pueden alterar los mecanismos de autorregulación del organismo. La noción de equilibrio interno gobernado por el propio organismo en reacción a las influencias de los agentes externos no parece ser suficiente para explicar los comportamientos anómalos que caracterizan a los trastornos alimentarios actuales.

Mancilla y Gómez (2006) han documentado el estado actual de los trastornos alimentarios en México y el resto de Hispanoamérica. De su revisión resulta evidente que todavía se dispone de escasa información confiable respecto de los trastornos alimentarios con una perspectiva poblacional. Existen diferencias culturales, económicas y geográficas que participan de manera notoria en la determinación de los comportamientos alimentarios. Sin embargo, aun cuando esa información es muy valiosa, todavía no se tiene un marco conceptual que permita integrar el conocimiento acumulado sobre la etiología de los trastornos y las metodologías empleadas para su estudio y, en consecuencia, con graves limitaciones sobre los tratamientos apropiados.

Perspectiva psicobiológica del hambre, la sed y la saciedad

Harshaw (2008), que analizó el origen innato o producto de la experiencia de la conducta alimentaria, ha señalado que el hambre, la sed y la saciedad tienen una influencia notoria sobre el humor, la cognición, la conducta y el desarrollo. Este autor cuestiona la idea, durante mucho tiempo bien establecida, del carácter innato de estos fenómenos relacionados con la conducta alimentaria. Para destacar la función de la experiencia adquirida durante el desarrollo individual y entender el hambre, la sed y la saciedad, expresa que ni la psicología del desarrollo ni la psicología de comer y beber han tratado de forma adecuada la ontogenia de la interocepción vinculada con la conducta alimentaria. En esa línea de razonamiento, propone la consideración del sistema de desarrollo típico de la especie y modificaciones del consumo de comida y de líquidos para tener una comprensión más completa del desarrollo del comportamiento alimentario y emocional.

Harshaw (2008) también enfatiza que después de un siglo de investigación científica moderna, aún no se dispone de una comprensión adecuada de la conducta alimentaria humana, incluidos en particular el hambre, la sed y la saciedad. Como punto de partida se pregunta: ¿qué es el hambre, qué es la sed, qué es la saciedad? y ¿cómo se desarrollan estos fenómenos en la ontogenia individual?, entre otras importantes cuestiones.

Harshaw (2008) insiste en que el tratamiento de estos fenómenos debe abarcar los aspectos biológicos, conductuales, perceptuales y cognitivos que se interrelacionan e interactúan de modo simultáneo y sobre todo enfatiza la manera en que se desarrollan y cambian en el curso del tiempo. Un argumento básico señala que los sistemas que participan en la regulación del consumo de comida y líquidos se organizan y desarrollan después del nacimiento. Hay evidencia que sustenta esta idea del desarrollo posnatal. Por ejemplo, se ha demostrado que los sistemas gastrointestinal y nervioso entérico no están del todo desarrollados al momento de nacer y que se hallan bajo la influencia de variaciones ambientales perinatales, algunas de éstas con potenciales consecuencias para la salud (Gershon, 1998). Se ha destacado el papel que pueden jugar algunos factores en el desarrollo sensorial en el origen de la obesidad (Fox y Murphy, 2008).

Harshaw (2008) también ha mostrado evidencia que favorece la idea de que a pesar de que el hambre, la sed y la saciedad tienen enorme importancia para la supervivencia, no son innatos, "prealambrados" o genéticamente programados; por el contrario, afirma que en mayor medida son el producto del desarrollo individual. Para sustanciar la crítica del innatismo imperante o el origen genético de estos fenómenos, el interés de Harshaw se centra sobre la experiencia interoceptiva de la motivación apetitiva o interocepción alimentaria y sobre la forma en que los seres humanos y especies no humanas llegan a comprender la relación entre tal información interoceptiva de su propia conducta y los estímulos exteroceptivos en el ambiente. No es este el sitio para desarrollar los argumentos de Harsaw y desestimar la supuesta contribución de los factores hereditarios e innatos al desarrollo del hambre, sed y saciedad, pero sí es posible señalar que tales argumentos provienen de diferentes campos, como la biología del desarrollo, la psicobiología del desarrollo y la biología evolutiva del desarrollo. El argumento central es que los organismos no heredan tan sólo un conjunto de genes o una carga genética determinada, sino sistemas de desarrollo estructurados y altamente complejos, de los cuales el ácido desoxirribonucleico (ADN) sólo es una parte. Dunlap (1922) ya había señalado que una conducta recibe la denominación de innata o instintiva para etiquetarla y a cuyo desarrollo no se le ha conferido el tiempo suficiente para investigar a fondo. Esta forma simple de etiquetar a la conducta ha teniendo un efecto desalentador sobre la investigación del desarrollo de tales conductas. Si una conducta es innata, no tendría caso mayor investigación.

Hebb (1949) hizo una sugerencia que ha tenido un efecto muy importante en el estudio del desarrollo de los fenómenos alimentarios que enfatiza que la percepción del hambre, la sed y la saciedad no es innata, sino que tal percepción debe emerger durante el desarrollo del individuo. El argumento central establece que es necesario aprender a percibir las sensaciones específicas relacionadas con el hambre y, a su vez, distinguirlas de las sensaciones de la sed y al final diferenciarlas de las sensaciones producidas por la saciedad. Bruch (1961; 1973) aplicó estas ideas para analizar el desarrollo de los trastornos alimentarios en los seres humanos. Bruch (1973) enfatizó que la discriminación consciente del hambre no está presente al nacimiento y se desarrolla de manera adecuada o distorsiona-

da mediante los patrones de retroalimentación de la experiencia. Este especialista refería que muchos de sus pacientes con alteraciones alimentarias mostraban perturbaciones o distorsiones en sus capacidades interoceptivas. En particular, tenían dificultades para reconocer y responder en forma adecuada a las sensaciones de hambre y saciedad.

La teoría de Bruch tenía como idea básica que un déficit en la discriminación interoceptiva corresponde con una experiencia temprana anormal o desviada de alimentarse y del consumo de alimento. En el aprendizaje de esta capacidad interoceptiva los padres o la persona que se hace cargo de alimentar a los infantes juegan un papel fundamental. Los niños suelen mostrar señales que reflejan sus sensaciones internas en forma de llanto, quejidos o movimientos inquietos que pueden interpretarse como poco confortables. Las respuestas de los padres ante estas conductas del lactante generadas por las señales de sus sensaciones tienen enorme importancia. Si estas respuestas de los padres son apropiadas, el niño comienza a aprender que estas señales están relacionadas con ciertas necesidades internas. Por el contrario, si los padres responden en forma inadecuada, estas mismas señales se vinculan con estimulación del ambiente que no corresponden a su estado interno.

Un caso documentado puede ejemplificar la relevancia de estas experiencias tempranas del lactante para moldear sus patrones alimentarios futuros. Las madres que son restrictivas en su forma de alimentación tienen una gran probabilidad de generar patrones de alimentación en el niño derivados de su propia restricción. En otras palabras, las madres restrictivas crían niños restrictivos. Wright, Fawcett y Crow (1980) compararon en un estudio a un grupo de madres que alimentaban a sus hijos con leche materna, mientras que otro grupo de madres suministraron el alimento en un biberón durante los dos primeros meses de vida de los niños. Los lactantes que se alimentaron del seno materno podían regular la cantidad y su ritmo de alimentación. Estos niños ajustaron su consumo para igualar el tiempo de privación de alimento; cuanto más largo era el intervalo sin alimento, mayor era el consumo y cuanto más corto el intervalo, menor el consumo. Los lactantes que se nutrieron mediante el biberón consumieron la misma cantidad de alimento al margen del tiempo que hubiera pasado desde su última comida.

A partir de estos resultados se ha sugerido que los niños alimentados mediante biberón no pudieron aprender a relacionar las señales interoceptivas producidas por la privación de comida y las señales temporales exteroceptivas con las señales de saciedad posteriores a la ingestión. Los niños que se alimentaron con leche materna desarrollaron un claro ciclo de alimentación diurno, con un consumo mayor por la mañana y menor por la tarde. Los niños que se alimentaron con biberón comían prácticamente la misma cantidad en todas las ocasiones. Por último, también se observó que en los niños alimentados mediante el biberón era la madre quien hacía la mayor parte de las pausas o interrupciones durante la comida, mientras que en los lactantes alimentados vía seno materno las pausas o interrupciones las establecía el niño.

Parece evidente que el papel del niño cambia según sea la forma de alimentación proporcionada por la madre. Los niños alimentados por el pecho de la madre comen hasta sentirse saciados y terminan la comida. En cambio, en los lactantes que se alimentan con biberón es la madre la que controla la terminación de la comida. Los niños que se alimentan del seno materno muestran un mayor grado de flexibilidad en el consumo de alimento aun dentro de los dos primeros meses, en tanto que los niños alimentados con biberón no muestran cambios en su patrón de consumo.

Este estudio y otros que se han llevado a cabo con crías de animales (p. ej., Myers y Hall, 2001) han servido como evidencia empírica de que la percepción del hambre, la sed y la saciedad se aprende como efecto de la experiencia y el desarrollo individual. Esta aproximación puede tener enormes implicaciones para entender el consumo de alimento y líquidos y desde luego para comprender el origen de los trastornos alimentarios y, por extensión, su relación con el consumo de drogas. La selección de los agentes externos necesarios o complementarios que pasan al organismo puede originarse en la experiencia temprana y tal vez no se han identificado con oportunidad. La incapacidad para diferenciar las sensaciones interoceptivas del organismo parece jugar un papel fundamental en el desarrollo de los trastornos alimentarios.

Un aspecto que a menudo se deja de lado en el estudio del consumo de drogas vinculado con los trastornos alimentarios es la imposibilidad de reconocer los efectos que producen en los patrones de consumo de alimento y líquidos habituales; así, de acuerdo con el argumento de la percepción interoceptiva adquirida, las personas no pueden identificar las sensaciones producidas por el funcionamiento del propio organismo bajo la influencia de una droga. Las consecuencias de esta incapacidad pueden ser letales o ponen en riesgo la salud.

Casos recientes de la interacción de factores externos y trastornos alimentarios

Perder peso y eliminar grasa es un objetivo de muchas personas; sin embargo, una alteración del metabolismo adquirida produce la ausencia de grasa en los brazos, piernas y sobre todo en la cara. Esta rara anomalía se conoce como lipodistrofia o lipoatrofia adquirida y hoy en día afecta a un promedio de 2 000 personas en el mundo. Un deportista británico de 44 años, de Bedford, Inglaterra, padece esta extraña alteración en su metabolismo que lo ha llevado hasta la sala quirúrgica para someterse a un trasplante de riñón. Entre los efectos más evidentes figura la producción de un hundimiento de las mejillas y alrededor de la boca, con una marcación excesiva de las venas y también mayor producción de azúcar en la sangre. En la actualidad, no se conoce una forma de tratamiento para este fenómeno, pero es claro que su origen es efecto de agentes ambientales con claras repercusiones en el comportamiento alimentario de las personas al modificar sus consumos y dietas.

La ebriorexia es otro nuevo trastorno alimentario que resulta de la combinación de una serie de conductas originadas en desajustes de la conducta alimentaria; se caracteriza por una restricción voluntaria de comer, seguida de atracones, inducción del vómito y un notable aumento del consumo de alcohol. Por lo tanto, la ebriorexia representa el desarrollo de los trastornos alimentarios ya conocidos, como son la anorexia, la bulimia y el abuso del alcohol. Estos ejemplos indican que deben aumentarse los esfuerzos por comprender las complejas interacciones que representan las conductas alimentarias y los efectos de influencias externas, por ejemplo el consumo de drogas y otras sustancias, que hasta ahora se desconocían.

En cuanto a las personas que intentan superar la adicción al tabaco, es un hecho conocido y documentado que es muy bajo el porcentaje que tiene éxito para alcanzar este propósito. En Estados Unidos, un promedio de 17 millones de personas cada año tratan de abandonar el consumo de tabaco, pero sólo el 8% (1.3 millones) de ellos lo consigue. A

pesar de que la finalidad de dejar de fumar tabaco es lograr un estado más saludable, es un efecto común que muchas personas aumentan peso en grado notable, de tal manera que sólo sustituyen una conducta de alto riesgo por otra también de alto riesgo. Éste es un ejemplo más de cómo el consumo de ciertos agentes externos, en este caso la nicotina, puede tener notorias consecuencias en el consumo alimentario básico y la alteración del metabolismo de las personas, lo cual pone en grave riesgo la salud. Una ventaja es que en la actualidad están disponibles diversos tratamientos, en especial con la planeación de dietas, para evitar estos efectos colaterales cuando una persona decide abandonar el tabaco. De acuerdo con un informe de prensa reciente de la *U. S. Food and Drug Admisnistration*, mientras las tasa de fumadores de tabaco se han reducido en la actualidad de manera significativa, si se compara con la mayor tasa registrada en el decenio de 1960, cerca de 70 millones de estadounidenses (desde los 12 años de edad en adelante) fueron consumidores de tabaco en el año 2010. El consumo de tabaco es la principal causa prevenible de enfermedad, discapacidad y muerte en la Unión Americana. Esta misma fuente señala que fumar tabaco provoca más de 443 000 muertes prematuras cada año en Estados Unidos. Es una cantidad mayor que la producida por el alcohol, el consumo de drogas ilegales, homicidio, suicidio, accidentes de tráfico y sida en conjunto (http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm274626.htm).

Esta misma agencia estadounidense acaba de anunciar un estudio longitudinal con una muestra de 40 000 participantes de todo el país para evaluar el efecto de las disposiciones orientadas a la reducción de fumadores en la Unión Americana, ya que el consumo del tabaco es todavía una tremenda carga de salud pública.

El consumo de la marihuana es otro ejemplo de cómo una influencia externa, que además es ilegal, puede alterar el consumo de alimento y líquidos con beneficios para el organismo. El sistema endocanabinoideo produce en forma retroactiva una regulación de vías glutamatérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Después de años de propaganda negra sobre el consumo de marihuana, hoy en día existen recomendaciones médicas para el posible uso con propósitos terapéuticos (Dorado, 2006). Según este autor, el agonista canabinoide dronabinol es una versión sintética del delta-9-tetrahidrocanabinol (delta-9-TCH) que ha recibido aprobación de la *U. S. Food and Drug Administration* y está indicado para el tratamiento de la anorexia en pacientes con sida o portadores del VIH, y para náusea y vómito vinculados con la aplicación de la quimioterapia. El nerviosismo es uno de los principales efectos secundarios de carácter emocional. El antagonista rimonabat se ha propuesto para el tratamiento de la obesidad y la cesación del consumo de tabaco. Se prevén otras aplicaciones, como la abstinencia a drogas, trastornos cognitivos y alteraciones alimentarias, entre otras. El consumo de marihuana en ciertas dosis, aun bajo condiciones de saciedad, produce hambre desmesurada y sed que de otra forma no se produciría.

Modelos experimentales y estudio de trastornos alimentarios

Corwin y Buda-Levin (2004), y de modo más reciente Martínez y Gómez (2009), han documentado el valor y relevancia que tienen los modelos experimentales en animales para estudiar fenómenos relacionados con la conducta alimentaria. Pese a que existe una considerable diversidad de tales modelos, una característica que los distingue es el interés por analizar de manera sistemática variables que son asumidas como causantes de ejercer alguna influencia en el desarrollo y perturbación de la conducta alimentaria (p. ej., Herman y Polivy, 1984).

Galli (2005), quien también ha publicado una revisión de los paradigmas usados con mayor frecuencia para evaluar la conducta animal a partir del modelo animal más empleado (la rata), ha señalado que la neurociencia nutricional cuyo foco de atención es el funcionamiento del sistema nervioso, también se interesa con frecuencia por los resultados conductuales. Los animales suelen comer por periodos cortos pero intensos (denominados comidas) y el consumo total diario de alimento es el producto del tamaño promedio y el número de comidas consumidas (Strubbe y Woods, 2004). Por lo general, mientras un organismo se alimenta otras actividades son inhibidas durante el tiempo que dura la alimentación. La conducta de comer es una respuesta adaptativa ocasionada por las demandas del ambiente interno del organismo y modulada por factores externos provenientes del ambiente circundante (Ishii, Blundell, Halford y Rodgers, 2003).

No es el propósito abundar en este momento sobre la utilidad de los modelos experimentales para estudiar los fenómenos relacionados con la conducta alimentaria. Basta dejar asentado que la mayoría de las publicaciones más consistentes proviene en especial de los laboratorios en los que dichos modelos se desarrollan y que han posibilitado un mayor entendimiento mediante la exploración sistemática de las variables que se asumen como causantes de los trastornos alimentarios. Su principal ventaja es que permiten aislar las variables principales de aquellas otras que, si bien se puede considerar que también es posible que tengan una participación en el fenómeno bajo estudio, no es factible estudiar todas en conjunto y al mismo tiempo.

Estudios sobre conducta alimentaria en el laboratorio

Desde hace ya una década se ha desarrollado en el laboratorio del autor una línea de investigación sobre patrones alimentarios en roedores con el interés de estudiar la influencia de ciertos agentes externos sobre el consumo de alimento, agua, peso corporal y actividad. La idea central que guía la investigación es que la manipulación de variables ambientales externas al organismo puede alterar el desarrollo individual de los patrones de conducta alimentaria relacionados con el hambre, la sed y la saciedad. Algunas de estas alteraciones se relacionan de forma directa con el origen de la anorexia, el atracón de comida y agua, la autoprivación, la obesidad, y el consumo de alcohol.

Los estudios recientes del autor incluyen el desarrollo de un modelo de anorexia basada en la actividad en ratas, en el que se explora la relación entre el decremento del consumo alimentario y el incremento excesivo de actividad en un tiempo muy corto (Martínez y Gómez, 2009). Las características de este modelo experimental de anorexia basada en actividad, entre otras implicaciones, pueden ser útiles como preparación experimental para estudiar los efectos de ciertos fármacos sobre un organismo que está sometido a condiciones estresantes y que alteran su consumo alimentario. Bajo este modelo se han estudiado diversas variables: las diferencias de los efectos entre machos y hembras; la palatabilidad o efectos del sabor en la comida; o los efectos del contenido calórico con comida alta en grasa y calorías. Una contribución original de los estudios de los autores es que se han enfocado en la posibilidad de recuperar los patrones de consumo de los sujetos después de mostrar los efectos de la manipulación experimental.

En otra serie de experimentos, el autor ha estudiado los efectos de la combinación de restricción alimentaria y disponibilidad de alcohol. Con el empleo de ratas como sujetos

de experimentación se idearon condiciones alternadas de restricción alimentaria con acceso libre de alimento regular, manteniendo la disponibilidad de una solución de etanol al 98% diluido en agua (90/10 vv). Un hallazgo interesante es que a largo plazo el peso corporal no se ve afectado por la restricción alimentaria, como normalmente ocurre, al parecer debido a la disponibilidad del alcohol (Martínez y Urzua, 2010). La ausencia de consumo de alimento regular durante los periodos de privación de alimento sin la disponibilidad del alcohol produce un decremento notable del peso corporal cuando las ratas se exponen a estas condiciones experimentales. Sin embargo, la presencia y el consumo de alcohol durante la privación de alimento parecen tener un efecto compensatorio sobre el peso corporal y por tanto el alcohol adquiere una función regulatoria. Es conveniente recordar que el alcohol posee propiedades calóricas y que se le considera un nutriente para el organismo.

En otro estudio los autores evaluaron los efectos de varios procedimientos de inducción al alcohol para determinar el consumo posterior bajo condiciones experimentales diseñadas para estudiar los efectos de alguna variable de interés (Martínez y Urzua, 2010). Por lo general, el sabor del alcohol no es agradable la primera vez que se ingiere. Aun para los humanos es casi siempre un sabor que produce rechazo cuando se experimenta de manera inicial. Por esta razón es necesario que los sujetos se familiaricen con el sabor, además de sus efectos digestivos. Como sería previsible, se reconocieron diferencias en el consumo temprano del alcohol según fuera que los sujetos se expusieran o no a un procedimiento de inducción.

En fecha más reciente, en otro estudio que consideró el procedimiento de inducción, los autores han analizado el consumo de alcohol y sus propiedades reforzantes cuando el alcohol es suministrado como consecuencia de presionar una palanca en ratas privadas de agua o comida. La disponibilidad del alcohol se ha manipulado por restringir su consumo durante la situación experimental, o bien con acceso libre al alcohol fuera de la sesión experimental (Martínez y Espinoza, 2010).

En este estudio, al igual que en todos lo demás, se registraron peso corporal, consumo de agua, alcohol, comida y, en este caso, la actividad de presionar una palanca. Los resultados mostraron que cuando los sujetos fueron reforzados con alcohol su ejecución fue más lenta y menos precisa respecto de cuando fueron reforzados con agua. Todos los sujetos mostraron estabilidad del peso corporal durante las sesiones experimentales, si bien los sujetos reforzados con alcohol mostraron una tendencia a consumir más alimento durante las fases en las que se reforzó con agua en comparación con las fases en las que se reforzó con alcohol.

En una continuación del estudio, ratas privadas de alimento fueron reforzadas con comida por presionar una palanca. Aparte de la sesión experimental, el alcohol estuvo disponible todo el tiempo en las fases correspondientes. Sólo uno de tres grupos de sujetos recibió el procedimiento de inducción al alcohol. Todos los sujetos fueron privados de comida al 80% de su peso. Se alternaron fases de acceso al alcohol o al agua. Un resultado interesante fue que los sujetos que tuvieron acceso al alcohol aumentaron su peso corporal de manera inicial, aunque después perdieron si bien se mantuvo por arriba del 80% de su peso *ad libitum* en el resto de las sesiones. El consumo de alimento decreció durante las fases de alcohol e incluso llegó a ser nulo en estas fases en comparación con las fases en las que el agua estaba disponible.

Todos estos estudios muestran que la restricción de alimento o agua y la disponibilidad de otros recursos consumibles pueden tener efectos importantes sobre los patrones alimentarios de las ratas expuestas a estas condiciones alimentarias. Es indudable que mecanismos fisiológicos que intervienen en el consumo de alimento y líquidos también se vean afectados en su funcionamiento. La exploración sistemática de los efectos de la manipulación de nutrientes en distintas modalidades es una tarea que debe continuarse en la búsqueda de una mayor comprensión de las características del fenómeno alimentario.

CONCLUSIÓN

En resumen, se ha revisado la noción de homeostasis como un marco de referencia para tratar de comprender los fenómenos relacionados con la conducta alimentaria. En principio, el concepto de homeostasis se ha aplicado a los mecanismos y procesos que participan en la regulación de la economía interna del organismo. Sin embargo, este equilibrio no siempre lo mantienen algunos organismos y ello da lugar a lo que se conoce como trastornos del comportamiento alimentario y que tienen una amplia incidencia conducta alimentaria humana. Se ha intentado dejar en claro que aún falta mucha investigación fisiológica y psicológica sobre la conducta alimentaria animal y humana para poder comprender fenómenos básicos, entre ellos el hambre, la sed y la saciedad. Aunado a esta situación, se ha bosquejado una perspectiva que permitiría entender de manera más integral el papel del consumo de algunas drogas vinculadas con los trastornos alimentarios. A este respecto, destaca la experiencia temprana en el consumo de alimento, ya que parece ser un factor determinante para el desarrollo individual de los patrones de consumo normales, o bien para generar trastornos en el comportamiento alimentario. Es evidente que el estudio del consumo de drogas relacionadas con el comportamiento alimentario aún se encuentra en un estado embrionario, por lo que es recomendable tener mucha precaución con los tratamientos y seudoterapias que hacen uso de productos que prometen cambios inmediatos aplicados a los trastornos alimentarios.

Por último, se presentó una breve reseña de los trabajos realizados en el laboratorio de los autores dentro de este campo del conocimiento para tratar de mostrar una estrategia experimental con el propósito de ilustrar la forma en que los fenómenos de la conducta alimentaria humana pueden modelarse en condiciones que permiten realizar observaciones sistemáticas y obtener datos confiables que posibiliten una mayor comprensión de los trastornos alimentarios.

REFERENCIAS

Bennett, G. A. (1987). Behaviour therapy in the treatment of obesity. En Eating habits (Food, Physiology and Learned Behavior). Robert A. Boakes, David A. Popplewell y Michael J. Burton (Eds) pp. 45-74. New York: John Wiley & Sons.

Bruch, H. (1961). Transformation of oral impulses in eating disorders: A conceptual approach. *Psychiatric Quarterly*, 35, 458–481.

Bruch, H. (1973). *Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and the person within*. Basic Books.

Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: Norton.

Corwin, R. L., & Buda-Levin, A. (2004). Behavioral models of binge-type eating. *Physiology & Behavior*, 82, 123-130.

Dorado, G. (2006). Marihuana mito y realidad. El rol del sistema cannabinoide. En Julio Moizeszowicz (Ed.) Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones, pp. 43-57. Argentina: edición privada.

Dunlap, K. (1922). The identity of instinct and habit. *Journal of Philosophy*, 19, 85–94.

Food and Drug Adminstration (octubre 2011). Informe publicado y disponible en http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm274626.htm.

Fox, E. A. y Murphy M. C. (2008). Factors regulating vagal sensory development: Potential role in obesities of developmental origin. *Physiology & Behavior*, 94, 90–104.

Froján, M. X., González, M., y Cristóbal, R. (2006). *¿Qué es la anorexia?* Madrid: Biblioteca Nueva.

Galli, R. L. (2005). Assessment of animal behavior. En Harris R. Lieberman, Robin B. Kanarek, y Chandan Prasad (Eds), *Nutritional neuroscience*, pp. 25-37. New York: Taylor & Francis.

Gershon, M. (1998). *The second brain*. New York: Harper Collins.

Myers, K. P, & Hall, W. G. (2001). Effects of prior experience with dehydration and water on time course of dehydration-induced drinking in weanling rats. *Developmental Psychobiology*, *38*, 145–153.

Harshaw, C. (2008). Alimentary epigenetics: A developmental psychobiological systems view of the perception of hunger, thirst and satiety. *Dev Rev*.,28(4): 541–569.

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons, Inc.

Herman, C. P. (1996). Human eating: Diagnosis and prognosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20, 107–111.

Herman, C. P. y Polivy, J. (1984). A boundary model for the regulation of eating. En A. J. Stunkard y E. Stellar (Eds), *Eating and Its Desorders*, Raven Press, New York.

Ishii, Y., Blundell, J. E., Halford, J. C. G. & Rodgers, R. J. (2003). Palatability, food intake and the behavioural satiety sequence in male rats. *Physiology & Behavior*, *80*, 37-47.

Leibowitz, S. F. (1990). The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*, 39, Suppl 3, 33-48.

Levine, A. S., y Billington, C. J. (1997). Why do we eat? A neural systems approach. *Annual Review of Nutrition*, 17, 597-619.

Lieberman, H. R. (2005). Human nutritional neuroscience: Fundamental issues. En Harris R. Lieberman, Robin B. Kanarek, y Chandan Prasad (Eds), *Nutritional neuroscience*, pp. 3-10. New York: Taylor & Francis.

Mancilla, J. M., y Gómez, G. (2006). *Trastornos alimentarios en Hispanoamérica*. México: Manual Moderno.

Martínez, H., y Gómez, I. L. (2009). Modelos experimentales para el estudio de la conducta alimentaria. En Esmeralda Matute (Coordinadora), C*erebro: conducta y cognición*. pp. 107-132. México: Editorial Universidad de Guadalajara.

Martínez, H., y Gómez, I. L. (2011). Modelos experimentales en el estudio de los trastornos alimentarios: el caso de la anorexia basada en actividad. En José Luis Ybarra Sagarduy, Juan José Sánchez Sosa y Julio Alfonso Piña López (Coordinadores) *Trastornos y enfermedades crónicas. Una aproximación psicológica*. pp. 23-44. México: Editorial El Manual Moderno.

Martínez, H., y Espinoza, E. (septiembre,2010). Operante versus libre auto-administración de etanol en ratas. Presentado en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Psicología Comparada, Almería, España 22-24 de septiembre de 2010.

Martínez, H., y Urzua, R. (septiembre, 2010). Efectos de la privación de comida y disponibilidad de alcohol sobre comer, beber y el peso corporal en ratas. Presentado en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Psicología Comparada, Almería, España 22-24 de septiembre de 2010.

Palmer, R. L. (1987). Bulimia: The nature of the syndrome, its epidemiology and its treatment. En *Eating habits (food, physiology and learned behavior)*. Robert A. Boakes, David A. Popplewell y Michael J. Burton (Eds) pp. 1-23. New York: John Wiley & Sons.

Radio Nederland Wereldomroep Latinoamérica. Febrero 1 de 2011. Entrevista publicada en *http://www.rnw.nl/espanol/article/mexico-primer-lugar-mundial-en-obesidad*.

Strubbe, J. H., y Woods, S. C. (2004). The timing of meals. *Psychological Review, 111*, 128-141.

Szmukler, G. I. (1987). Anorexia nervosa: A clinical view. En *Eating habits (food, physiology and learned behavior)*. Robert A. Boakes, David A. Popplewell y Michael J. Burton (Eds) pp. 24-44. New York: John Wiley & Sons.

Wright P, Fawcett J, Crow R. (1980). The development of differences in the feeding behaviour of bottle and breast fed human infants from birth to two months. *Behaviour Processes*, 5, 1–20.

Capítulo 8

Efectos del alcohol sobre la actividad eléctrica cerebral

Marisela Hernández González, Miguel Ángel Guevara Pérez, Araceli Sanz Martin y Claudia del Carmen Amezcua Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

Consumo de alcohol como problema de salud pública

El alcohol es una bebida milenaria que se ha consumido a lo largo de la historia. Si bien su ingestión se restringía sólo a ceremonias sagradas en algunas culturas, también se consumía de forma amplia en actos sociales, además de usarlo como tratamiento para diversas enfermedades. En la actualidad se sabe que el valor terapéutico del alcohol es en extremo limitado y, aunque su ingestión en celebraciones y reuniones es bastante frecuente y goza de aceptación social, el consumo crónico en cantidades excesivas constituye un importante problema social y de salud pública (Goodman & Gilman, 1996; Celis de la Rosa, 2003).

El alcohol es un producto que resulta del largo proceso de fermentación de diferentes alimentos, como el maíz, el arroz, la cebada, y algunas frutas como las uvas y la piña (Brailowsky, 1995). La concentración de alcohol contenida en diferentes bebidas es variable y el grado de embriaguez también puede variar entre una persona y otra; por ejemplo, la cerveza y el vino contienen entre 5% y 14% de alcohol, en tanto que el whisky, el vodka y el aguardiente alcanzan 38 a 40% de alcohol.

Los efectos y grado de embriaguez dependen no sólo de la concentración de la bebida alcohólica consumida, sino también de otras características como la cantidad ingerida, el contenido de alimento en el estómago, la experiencia previa de consumo y la edad del individuo, entre otras más. En este último punto es donde se observa la mayor problemática social; por ejemplo, en Estados Unidos durante 2010 un poco más de la mitad de los estadounidenses (51.8%, 131.3 millones) de 12 años de edad en adelante refirió ser bebedor regular de alcohol y de esa proporción casi el 13.6% correspondía a jóvenes de 12 a 17 años de edad que lo consumían de manera habitual en altas dosis (National Surveyon Drug

Abuse and Health; US Department of Health and Human Services (NSDUH), 2010). Un panorama similar se ha registrado en el plano nacional (Encuesta Nacional de Adicciones, 2011): en México, el consumo del alcohol se inicia a edades cada vez más tempranas (de 2008 a 2011, el porcentaje de personas que iniciaron el consumo antes de los 17 años de edad aumentó de 56.8% a 64.9% en hombres y de 38.9 a 43.3% en mujeres), lo cual se ha vinculado con una mayor probabilidad de que los individuos desarrollen alcoholismo y consuman otras drogas en la edad adulta (Encuesta Nacional de Adicciones, 2011).

Si bien de uso común, el alcoholismo es un término cuya definición ha sido difícil de establecer. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cambió en 1979 el término de alcoholismo por "síndrome de dependencia del alcohol", caracterizado por síntomas que pueden ser continuos o periódicos, entre ellos deterioro del control sobre la bebida, obsesión por el alcohol, consumo de alcohol pese a sus consecuencias adversas y perturbación del pensamiento, sobre todo negación (Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 1994).

La adolescencia es una etapa crítica del desarrollo, un periodo de transición entre la niñez y la edad adulta que es sumamente sensible a la influencia y presión social de los pares, búsqueda de sensaciones y toma de riesgos que orilla a los jóvenes al consumo de alcohol (Martin *et al.*, 2002). Tales aspectos, aunados al fácil y barato acceso al alcohol, así como su amplia publicidad, hacen de éste una de las drogas de abuso de más amplio consumo y difusión en el mundo.

Los trastornos por abuso de alcohol, definidos en el Manual Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) como "dependencia o abuso de alcohol", son graves problemas que prevalecen entre los adolescentes y adultos en quienes la actividad escolar y el rendimiento laboral pueden afectarse por los efectos de la bebida o la intoxicación, lo cual implica la exposición a situaciones peligrosas o problemas legales, sin importar las complicaciones sociales e interpersonales que ello supone. Pese a que en el cerebro maduro las anormalidades que resultan del consumo crónico de alcohol se caracterizan por cambios graduales variables, desde sutiles afecciones clínicas hasta padecimientos graves relacionados con el alcohol (Ragan, Singleton, & Martin, 1999), los efectos provocados en un cerebro en pleno desarrollo son muy diferentes y con efectos de largo plazo (Ehlers & Criado, 2010).

Sólo para ejemplificar puede mencionarse el caso de los resultados de la Encuesta Escolar sobre Adicciones en el estado de Jalisco (2009). Los datos mostraron que un 12% de la población inició el consumo de alcohol desde los 12 años de edad o menos y que entre la población estudiantil de secundaria y bachillerato se observa una elevada prevalencia del consumo del alcohol (cinco copas o más al menos una vez al mes) (cuadro 8-1).

Con respecto al entorno nacional, una encuesta realizada en el 2008 señaló que en Jalisco el consumo diario de alcohol, así como el porcentaje de bebedores con alto consumo, era mayor en relación con la media nacional (cuadro 8-2). Además, dicha encuesta mostró que en los niveles nacional y estatal menos del 5% de los hombres refirió consumir alcohol diariamente y que el consumo elevado de esta droga se presentaba en mayor porcentaje en hombres que en mujeres (figura 8-1) (Encuesta Nacional de Adicciones, 2008); la cerveza, los vinos de mesa y los destilados fueron las bebidas preferidas de los mexicanos (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática [INEGI], 2006). En la misma encuesta nacional de adicciones, pero realizada en el 2011, se informó que la región occidental (donde se ubica Jalisco) ya presentó un consumo similar o ligeramente por arriba del promedio nacional (que bebieron alguna vez, 71.3%; que bebieron el último

Cuadro 8-1. Estudiantes que tomaron cinco o más copas de alcohol en una sola ocasión						
	Nunca en el último año %	**Por lo menos una vez en el último año %**	**Una vez en el último mes %**	**Dos a tres veces en el último mes %**	**Una o más veces en la última semana %**	**No bebe alcohol %**
Secundaria						
Colotlán	15.4	21.6	10.3	5.3	3.1	44.3
Lagos de Moreno	15.9	16.5	9.8	5.6	3.1	49.0
Tepatitlán	19.4	23.2	8.7	6.0	3.0	39.7
La Barca	14.0	19.2	7.6	6.8	3.7	48.8
Tamazula	13.0	22.9	7.5	7.7	3.3	45.7
Ciudad Guzmán	11.6	18.7	7.8	4.2	1.9	55.8
Autlán	12.4	17.4	9.1	8.5	5.2	47.3
Puerto Vallarta	18.0	23.2	7.8	7.6	4.3	39.2
Ameca	11.8	19.3	10.6	6.1	4.4	47.8
Zapopan	21.3	23.2	7.5	4.2	4.6	39.1
Tonalá	17.4	23.4	7.4	6.1	3.9	41.8
Tlaquepaque	14.3	23.4	10.7	7.4	3.5	40.7
Guadalajara	18.6	24.2	8.8	7.4	3.3	37.6
Subtotal	16.9	22.2	8.7	6.4	3.7	42.1
Bachillerato						
Colotlán	19.6	30.1	16.4	12.2	6.1	15.7
Lagos de Moreno	23.6	28.0	13.5	12.9	5.8	16.2
Tepatitlán	28.8	27.7	12.3	9.4	6.2	15.6
La Barca	19.1	27.6	15.9	15.0	6.9	15.4
Tamazula	21.5	28.1	16.2	12.7	6.6	14.9
Ciudad Guzmán	19.5	26.2	14.8	12.6	7.8	19.2
Autlán	16.3	23.8	15.8	16.4	12.5	15.1
Puerto Vallarta	20.0	27.1	14.9	13.0	8.8	16.3

Continúa

Cuadro 8-1. Estudiantes que tomaron cinco o más copas de alcohol en una sola ocasión *(continuación)*						
	Nunca en el último año %	**Por lo menos una vez en el último año %**	**Una vez en el último mes %**	**Dos a tres veces en el último mes %**	**Una o más veces en la última semana %**	**No bebe alcohol %**
Ameca	19.4	24.1	15.0	13.8	9.4	18.2
Zapopan	24.8	26.1	16.4	11.1	6.7	14.9
Tonalá	19.6	27.6	14.6	10.9	4.9	22.5
Tlaquepaque	18.6	28.3	14.6	12.6	7.0	18.9
Guadalajara	25.9	27.7	12.8	9.5	4.8	19.2
Subtotal	22.9	26.8	14.7	11.6	6.7	17.4
Total	18.3	23.3	10.0	7.6	4.4	36.5

Tomado de la Encuesta Escolar Sobre Adicciones en el Estado de Jalisco, 2009.

Cuadro 8-2. Prevalencia de consumo de alcohol por estado. Población total de 12 a 65 años				
	Consumo diario		**Bebedores altos**	
Estados	**N**	**%**	**N**	**%**
Aguascalientes	6 435	0.8	258 972	33.3
Baja California	6 119	0.3	420 914	18.4
Baja California Sur	2 650	0.6	125 068	30.4
Campeche	2 758	0.5	159 776	28.5
Coahuila	12 239	0.7	334 852	18.2
Colima	4 149	1.0	94 042	22.0
Chiapas	32 651	1.1	429 753	14.0
Chihuahua	38 797	1.6	650 901	27.3
Distrito Federal	19 578	0.3	2 086 555	32.2
Durango	8 472	0.8	250 263	23.7
Guanajuato	9 638	0.3	733 743	21.5

Continúa

Cuadro 8-2. Prevalencia de consumo de alcohol por estado. Población total de 12 a 65 años *(continuación)*

	Consumo diario		Bebedores altos	
Guerrero	12 360	0.6	561 476	27.1
Hidalgo	24 135	1.4	498 757	29.8
Jalisco	72 715	1.5	1 497 921	31.1
Estado de México	50 145	0.5	2 859 223	26.8
Michoacán	46 278	1.7	902 705	33.4
Morelos	11 394	1.0	409 116	35.6
Nayarit	8 419	1.3	221 084	32.9
Nuevo León	40 089	1.3	947 170	29.7
Oaxaca	24 813	1.0	531 783	22.3
Puebla	34 557	0.9	1 127 782	29.4
Querétaro	25 062	2.1	374 771	31.1
Quintana Roo	18 316	1.9	287 795	30.4
San Luis Potosí	15 662	0.9	399 486	23.9
Sinaloa	10 691	0.6	469 343	25.2
Sonora	3 101	0.2	504 802	28.6
Tabasco	14 683	1.0	369 327	25.6
Tamaulipas	14 111	0.6	626 093	27.7
Tlaxcala	5 881	0.8	249 721	32.0
Veracruz	22 298	0.4	1 101 373	21.8
Yucatán	10 155	0.8	261 287	19.3
Zacatecas	14 522	1.6	279 184	30.0
Nacional	622 873	0.8	20 016 038	26.6

Tomado de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008.

año 51.4%). De la población total de 12 a 65 años de edad, el 71.6% de la población de occidente comunicó haber consumido alcohol alguna vez y el 52.4% indicó haber bebido alcohol en el último año; el porcentaje de hombres bebedores se mantiene mayor que el de mujeres, con la misma preferencia por las diferentes bebidas antes mencionadas (Encuesta Nacional de Adicciones, 2011).

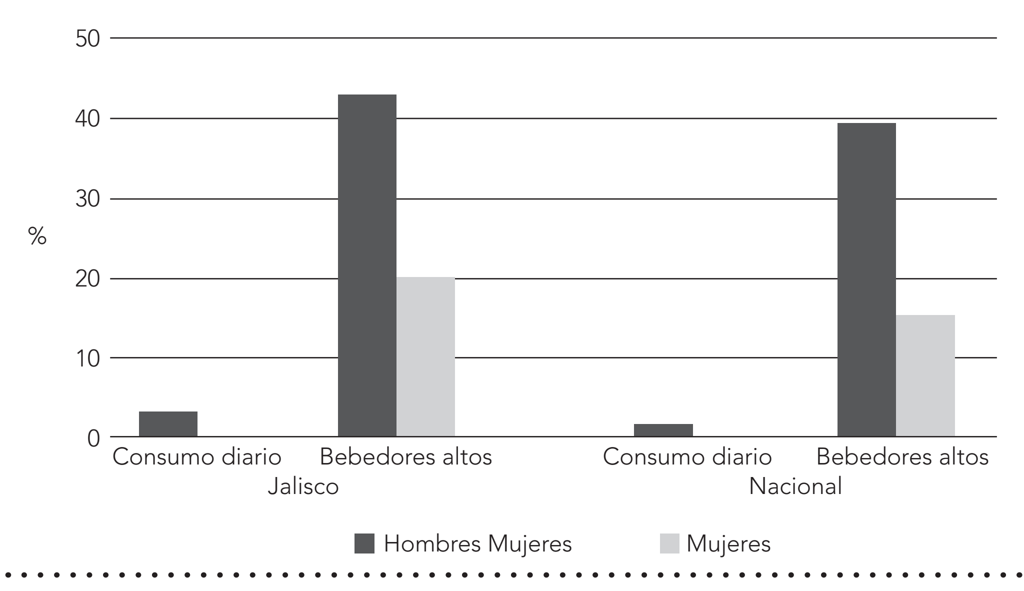


Figura 8-1. Porcentaje de hombres que refirieron un consumo diario, así como de los bebedores (hombres y mujeres) que señalaron un alto consumo de alcohol a niveles estatal y nacional. Obtenido y modificado a partir de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008, México.

METABOLISMO DEL ALCOHOL

El alcohol es una sustancia liposoluble que cruza por difusión pasiva la membrana celular, lo cual posibilita su fácil acceso a casi todos los órganos y tejidos (Kalant, 1996). Los procesos que siguen a la ingestión de alcohol en el organismo se han dividido en tres fases: absorción, distribución y eliminación (Goodman & Gilman, 1996).

En la primera fase, el alcohol se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado y colon) por difusión. Durante la distribución, el alcohol llega a los diferentes tejidos, sobre todo a órganos de alta vascularización como el cerebro, pulmones e hígado en cuestión de minutos (la vida media de distribución es de 7 a 8 min). La última fase, la de eliminación ocurre sobre todo en el hígado, donde más del 90% se metaboliza a través de tres sistemas: el de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) y el sistema de catalasa. Gracias a la participación secuencial y con frecuencia simultánea de estos sistemas enzimáticos el alcohol se transforma en acetaldehído y al final en acetato (Kalant, 1996; Feldman, Meyer, & Quenzer, 1997; Goodman & Gilman, 1996). El acetato se convierte en acetil-coenzima A (CoA), que entra en el ciclo del ácido cítrico para generar ATP, H_2O y CO_2. La acetil-CoA tiene sólo tres posibles destinos: síntesis de ácidos grasos en presencia de exceso de energía, entrada en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos para generar ATP y la cetogénesis.

En consecuencia, se metaboliza 90 a 98% del alcohol; la proporción restante se transpira o desecha en la orina. El metabolismo del alcohol es constante; en sujetos con función hepática normal se metabolizan en promedio 6 a 8 g de alcohol (7.5 a 10 mL) por hora (Brailowsky, 1995; Clark, Craig & Jonson, 1991; Goodman & Gilman, 1994).

La concentración de alcohol en sangre depende de: a) la cantidad de alcohol ingerida y el ritmo al que se bebió; b) la velocidad de absorción; c) el peso corporal; d) el porcentaje total de agua en el organismo; y e) el ritmo metabólico del alcohol (Clark, Craig & Jonson, 1991; McKim, 1996). En promedio, el pico máximo de concentración en sangre se alcanza en los primeros 45 minutos, si el sujeto bebió con rapidez; y dentro de 90 minutos si se acompañó de comida, antes de degradarse (Expertise collective, 2001; Escarabajal, 2000). La concentración de alcohol en sangre tiene un gran valor médico y legal, ya que por lo general se acepta que 100 mg/100 mL (0.10%) indican intoxicación (Clark, Craig & Johnson, 1991).

EFECTOS DEL ALCOHOL

Los efectos de la concentración de alcohol en la sangre sobre el organismo, en los planos biológico y psicológico, son muy diversos; tales síntomas aparecen y se acentúan de forma gradual y son variables, desde una simple sensación de relajación y desinhibición del sujeto hasta la pérdida del control motor y la consciencia, e incluso en concentraciones extremas la muerte (Goodman & Gilman, 1994). Por ejemplo, una revisión efectuada por Brailowsky en 1995 describió los efectos secuenciales posteriores a la ingestión de cerveza. Una cerveza, antes de una hora, induce una concentración de alcohol en sangre (CAS) de 0.02 a 0.03% y se relaciona con una ligera activación y estado de relajación; tres cervezas (CAS, 0.08 a 0.09%) provocan ligeras alteraciones del equilibrio; con cuatro cervezas se alcanza ya el estado de ebriedad legal (CAS, 0.10%); con cinco y seis (CAS, 0.11 a 0.15%) la coordinación y el equilibrio se dificultan, hay alteración de las facultades mentales y del juicio, además del control motor con habla y visión difíciles; a partir de ahí las consecuencias son muy peligrosas y puede alcanzarse la inconsciencia (14 cervezas, CAS de 0.40%), coma profundo (17 cervezas, CAS de 0.50%) o muerte por depresión respiratoria (20 cervezas, CAS de 0.60%).

El alcohol ingerido en cantidades moderadas (0.50 mL/kg) afecta a casi todos los sistemas del organismo. De esta manera, se ve afectada la respiración (Goodman & Gilman, 1994; 1996), hay vasodilatación cutánea, así como sensación de calor y rubor (Clark, Craig & Johnson, 1991; Estruch, 2002), se incrementa el trabajo muscular, se estimulan de manera refleja la secreción de jugos salivales y gástricos, hay acumulación de lípidos en el hígado (Clark, Craig & Johnson, 1991; Estruch, 2002) y se inhibe la secreción de la hormona antidiurética (ADH) y ello reduce la resorción tubular renal del agua, por lo que el alcohol tiene propiedades diuréticas (Goodman & Gilman, 1994).

Este trabajo se enfoca en el efecto que la ingestión de alcohol ejerce sobre el sistema nervioso central (SNC).

El efecto del alcohol sobre el sistema nervioso y su ritmo de acción se debe en parte a su elevada solubilidad en agua, lo cual resulta en una rápida absorción en la sangre y amplia distribución en todo el cerebro por ser un órgano altamente vascularizado (Feldman *et al.*, 1997).

El alcohol se considera un fármaco depresor del sistema nervioso central (SNC) que posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, hipnótico-sedantes y anestésicas (Deitrich, Dunwiddie, Harris & Erwin, 1989; Frye & Breese, 1981; Brailowsky, 1995). Esta droga de abuso (según sea la dosis) puede provocar cambios notables en la anatomía y

fisiología del sistema nervioso y causar por ende afectaciones de importantes procesos fisiológicos y cognoscitivos.

Se ha demostrado, por ejemplo, que los alcohólicos en comparación con los bebedores ocasionales presentan un menor volumen de la sustancias gris (Fein *et al.*, 2002; Jernigan, Schafer, Butters & Cermak, 1991; Pfefferbaum *et al.*, 1992) y blanca (Hommer, Momenan, Kaiser & Rawlings, 2001; O´Neill, Parra & Sher, 2001; Pfefferbaum *et al.*, 1992), sobre todo en las áreas corticales frontal superior y motora (Harper & Kril, 1993). También se han encontrado daños en estructuras subcorticales como el hipocampo (Agartz, Momenan, Rawlings, Kerich & Hommer, 1999; De Bellis *et al.*, 2000; Laakso *et al.*, 2000; Sullivan, Marsh, Mathalon, Lim & Pfefferbaum, 1995) y se ha observado que si su consumo inicia en edades tempranas, se induce mayor afectación (Tapert & Schweinsburg, 2005). De manera adicional, los alcohólicos presentan un cuerpo calloso más pequeño (Estruch *et al.*, 1997; Hommer *et al.*, 1996, 2001; Pfefferbaum, Lim, Desmond & Sullivan, 1996) y se observa una relación directa entre el tiempo que se ha consumido alcohol y la reducción de esta estructura (Hommer *et al.*, 2001; Tapert *et al.*, 2003).

Una de las regiones cerebrales que se ven más afectadas por el consumo del alcohol es la corteza cerebral (Feldman *et al.*, 1997), en especial la corteza prefrontal (CPF). La CPF participa en la inhibición de impulsos instintivos como el sexo, el apetito y la ingestión de comida, además de modular funciones como la toma de decisiones, el control de impulsos, el seguimiento de normas o reglas, la memoria de trabajo, la planeación, la atención, el razonamiento abstracto y los movimientos finos (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo & Rousseaux, 1999; Spear, 2000; Fuster, 2002; White & Swartzwelder, 2005). El consumo crónico de alcohol reduce el volumen de la corteza prefrontal (De Bellis *et al.*, 2005; Chanraud *et al.*, 2007). Su ingestión incluso en bajas dosis reduce la excitabilidad de la CPF (Tu *et al.*, 2007) y afecta las funciones ejecutivas, entre ellas las conductas socialmente apropiadas, la percepción del tiempo, la capacidad de reconocer las consecuencias de los actos; de igual modo, las capacidades motoras finas y los tiempos de reacción se lentifican (Kähkönen, 2003; Tapert & Schweinsburg, 2005). Lo anterior explica por qué un síntoma común entre los individuos dependientes de alcohol es la presencia de alteraciones ejecutivas (Kril, Halliday, Svoboda, & Cartwright, 1997; Dao-Castellana *et al.*, 1998). Si bien este tipo de alteración se observa y detecta de modo más notorio en individuos con largos antecedentes de ingestión de alcohol, también se reconocen afectaciones evidentes después del consumo agudo de dosis moderadas de alcohol.

En el plano celular, el alcohol reduce en una forma dependiente de la dosis la activación de las neuronas de la CPF (Tu *et al.*, 2007) a través de la inhibición de la excitación mediada por receptores NMDA (Weitlauf & Woodward, 2008). El alcohol también actúa sobre receptores tipo $GABA_A$ en el núcleo accumbens (Acc) y la CPF (Fernández-Espejo, 2002; Davies, 2004), estructuras que forman parte del denominado "circuito de recompensa", constituido por diversas áreas como el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, la CPF y la amígdala, entre otras. Dicho circuito incluye en su funcionamiento diversos neurotransmisores como serotonina, GABA, dopamina (DA) y opioides (Gil-Verona *et al.*, 2003).

Se ha notificado que las administraciones agudas de alcohol causan un incremento de la liberación de β-endorfinas por parte del núcleo arqueado del hipotálamo y la hipófisis. Tales opioides actúan sobre los receptores de tipo μ, localizados en el cuerpo de las inter-

neuronas gabaérgicas del ATV, lo cual desinhibe a las neuronas dopaminérgicas de esta misma estructura y ello da lugar a la liberación de DA en el Acc y demás estructuras del sistema de recompensa (Rengifo, Tapiero & Espinel, 2005). Por lo tanto, el incremento de DA y β-endorfinas se ha relacionado con los estados afectivos y placenteros que constituyen las propiedades reforzadoras del alcohol (Fernández-Espejo, 2000; Gianoulakis, 2001; Corominas, Roncero, Bruguera & Casas, 2007). Otro neurotransmisor relacionado con estos efectos es la serotonina, al estimular también la actividad dopaminérgica en el Acc (Méndez & Cruz, 1999).

ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA (EEG)

Aunque en la actualidad ya se cuenta con técnicas modernas para obtener imágenes instantáneas de las estructuras cerebrales con alta definición espacial, estas herramientas presentan una pobre definición temporal. Por otro lado, a pesar de sus limitaciones espaciales, la técnica electroencefalográfica (EEG) tiene una excelente resolución temporal que puede proporcionar registros de la actividad eléctrica cerebral desde milisegundos hasta horas, días e incluso meses, además de su flexibilidad, que hace posible el registro tanto de animales como de personas en libre movimiento. De este modo, el análisis cuantitativo del electroencefalograma constituye una herramienta útil que permite relacionar cambios en la actividad eléctrica cerebral con funciones cognoscitivas y conductuales ante diversas condiciones experimentales.

El electroencefalograma es el registro continuo de las fluctuaciones espontáneas de voltaje generadas por el cerebro (Guevara, Hernández-González & Sanz, 2010) que, según se ha sugerido, representan la actividad global de las células piramidales de la corteza y la actividad neuronal de estructuras subcorticales. Tal actividad EEG en el humano se registra tras colocar electrodos sobre la superficie del cuero cabelludo, de acuerdo con las reglas convencionales de colocación de electrodos del sistema internacional 10-20. Jasper diseñó en 1958 este sistema y designa 21 sitios de registro que guardan entre sí una relación proporcional al tamaño y forma de la cabeza del individuo (Figura 8-2).

Si bien la actividad EEG del humano puede registrarse hoy día desde muchas más zonas craneales (con gorras de uso comercial), los sitios convencionales del sistema 10-20 se toman aún como las zonas principales de registro. Los electrodos, elaborados con metales altamente conductores y de escasa reacción tisular (oro, platino o plata), se fijan sobre el cuero cabelludo (sitio activo), así como sobre el sitio de "referencia" inactivo (p. ej., lóbulos de las orejas o mastoides) aplicando una crema o sustancia conductora. La señal continua, que representa la diferencia de voltajes de la señal proveniente del electrodo "activo" e "inactivo", llega a un polígrafo, mediante el cual la señal eléctrica se amplifica y filtra. Esta señal puede graficarse en papel o bien, mediante un convertidor analógico-digital, puede convertirse en una señal "discreta", es decir, representar los valores de diferencia de potencial cada intervalo de tiempo específico (frecuencia de muestreo). A mayor frecuencia de muestreo, mayor exactitud o fidelidad de la señal representada. En consecuencia, un registro EEG proporciona información de la secuencia de diferencias de voltaje entre dos electrodos en función del tiempo.

En la actividad EEG pueden predominar actividades sincrónicas denominadas ritmos electroencefalográficos. Tales ritmos incluyen un espectro de frecuencias específico (for-

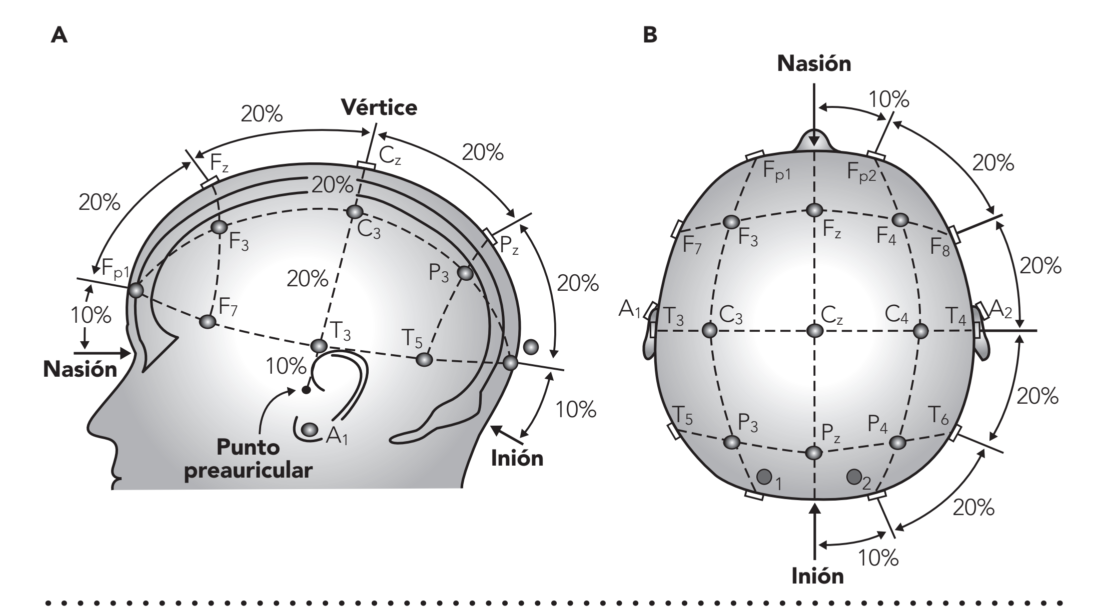


Figura 8-2. Esquema del sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos en el que se muestran las derivaciones o zonas craneales convencionales para registro de EEG: F, frontales; C, centrales; T, temporales; P, parietales; O, occipitales; A, auriculares. Los números pares corresponden al lado derecho de la cabeza y los nones al lado izquierdo. La terminación **z** hace referencia a la línea media.

mado por una banda continua de frecuencias), con determinada localización encefálica, que predominan en alguna condición fisiológica y pueden desaparecer ante una maniobra específica (presentan reactividad). Los ritmos o bandas EEG más estudiados en los seres humanos son los siguientes: delta (δ), cuya frecuencia es de 1 a 3 hercios (Hz, número de ondas por segundo); theta (θ), con frecuencias de 4 a 7 Hz; alfa (α), que oscila entre 8 y 13 Hz; beta (β), con frecuencias de 14 a 30 Hz; y gamma (γ), con frecuencias aproximadas de 31 a 50 Hz. Una subclasificación de las frecuencias rápidas también se ha usado con regularidad y divide el ritmo alfa en alfa-1 (α_1, 8-10 Hz) y alfa-2 (α_2, 10.5 a 12.5 Hz), así como beta en beta-1 (β_1, 13 a 19.5 Hz) y beta-2 (β_2, 20-30 Hz) (Shaw, 2003). La distinción introducida de los ritmos electroencefalográficos se debe a sus características morfológicas particulares y a que subyacen a procesos conductuales, cognoscitivos y motivo-emocionales diferentes (figura 8-3).

El método más eficaz y rápido de análisis de la actividad electroencefalográfica aplica la transformada rápida de Fourier, un método matemático que permite obtener de manera simultánea los valores de amplitud de las frecuencias particulares y bandas de las señales bioeléctricas de interés. Los principales parámetros que se consideran son la potencia absoluta (PA), la potencia relativa (PR), la correlación y la coherencia.

En el análisis de banda ancha se define la PA de una banda como el área comprendida entre la curva del espectro de potencia y el eje de las X en el espectro de frecuencias de la banda en cuestión. La PR es una medida porcentual. En una banda de frecuencias particular, la PR es la proporción de PA en esa banda respecto de la PA total.

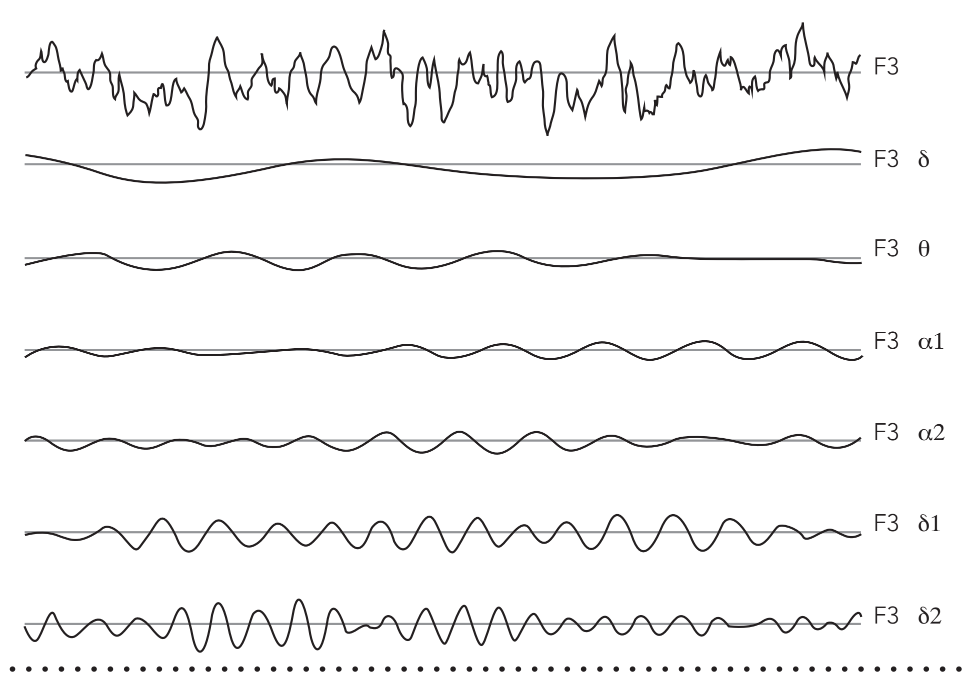


Figura 8-3. Trazos electroencefalográficos de la derivación F3. En la parte superior se muestra un segmento del registro EEG original y en orden descendente aparecen los trazos correspondientes a las diferentes bandas obtenidas mediante la aplicación de la transformada rápida de Fourier.

Los análisis de correlación y coherencia proporcionan información similar y ambas se han empleado para tratar de establecer posibles relaciones funcionales entre diferentes regiones del cerebro.

La correlación es un método estadístico utilizado con la finalidad de encontrar posibles relaciones entre variables. Mediante la aplicación del índice matemático "coeficiente de correlación producto-momento de Pearson" es posible encontrar las relaciones entre señales bioeléctricas cerebrales, lo cual proporciona una medida de la semejanza de morfología y polaridad entre los puntos que conforman dos señales registradas de modo simultáneo en diferentes zonas cerebrales, sin tomar en cuenta la amplitud de las señales. El análisis de coherencia, por otro lado, es sensible tanto a los cambios en la relación de fase como de amplitud entre las señales registradas, y se calcula con base en los espectros de frecuencias, obtenidos a través de la transformada rápida de Fourier de las señales de dos áreas cerebrales (Shaw, 1984). Un alto grado de correlación o coherencia indica una relación lineal alta entre la actividad eléctrica de las dos regiones analizadas, debido a la semejanza morfológica, a la fase y al acoplamiento temporal o a la sincronía de la actividad que puede existir entre ellas. Una sincronía elevada puede indicar un estado funcional semejante tal vez a consecuencia de una organización parecida entre las redes neuronales. Estos análisis, por tanto, permiten conocer el grado de diferenciación funcional entre las regiones analizadas (Guevara, Lorenzo, Arce, Ramos-Loyo & Corsi-Cabrera, 1995; Guevara & Hernández, 2006).

Efecto del alcohol sobre la actividad EEG

Schwartz *et al.*, (1981) han sugerido que durante los primeros 30 minutos, en la también llamada fase de absorción (grados ascendentes de la CAS), el alcohol actúa como un estimulante o activador del sistema nervioso probablemente a través de procesos de desinhibición. Sin embargo, en la subsiguiente fase de eliminación (grados descendentes de CAS), éste actúa como un depresor y ejerce efectos sedantes.

La ingestión de alcohol se ha vinculado con cambios característicos en la actividad EEG. Tales cambios dependen de diversos factores, como la dosis, ritmo de ingestión, tipo de bebida, edad y experiencia previa de consumo de los sujetos, y otros. Pese a la gran variabilidad de diseños experimentales, en un intento de dar un panorama general de los efectos del alcohol sobre el funcionamiento cerebral, en el siguiente apartado se describen los resultados de estudios de consumo agudo y crónico de alcohol.

Si bien la mayor cantidad de estudios del efecto de alcohol sobre la actividad cerebral se ha centrado en reportes de sujetos alcohólicos (con largos antecedentes de consumo a dosis casi siempre altas y frecuentes), una menor cantidad de informes se tiene en relación con el consumo agudo (u ocasional) de dosis bajas de alcohol.

Por ejemplo, Schwartz *et al.*, (1981) registraron un incremento de la potencia de α y β vinculado con un decremento de la actividad lenta (δ y θ) durante la fase ascendente de CAS, mientras que un patrón inverso (incremento en δ y θ) se observó durante la fase descendente de CAS. En otro interesante trabajo se comunicó un nexo de predominio de α con las sensaciones de euforia que se notificaron por los sujetos durante la fase ascendente de CAS después del consumo agudo de una dosis baja de alcohol (0.347 g/kg) y aumentos de la actividad θ durante la fase descendente (Lukas, Mendelson, Benedict & Jones, 1986).

Algunos estudios han señalado que después de ingerir una dosis moderada de alcohol, se presenta un incremento de la actividad de α (10 Hz) y θ (4-7 Hz) (Ehlers,Wall & Schuckit, 1989; Ilan & Gevins, 2001; Noldy & Carlen, 1990), además de una reducción de los picos de frecuencias de θ, α rápida (9-12 Hz) y β (12-20 Hz), actividad que refleja una disminución de la activación cerebral (Ehlers *et al.*, 1989). Por su parte, Lehtinen *et al.*, (1985) también observaron que ingerir una dosis baja de alcohol produce un aumento generalizado de la potencia absoluta de α_1 (7.5-9 Hz), efecto que se mantiene hasta 150 minutos después de la ingestión de la droga en las derivaciones frontocentrales derechas.

Si bien los estudios ya mencionados se han enfocado en evaluar los efectos del alcohol hasta 35 minutos después de consumir alcohol, esto es, cuando inicia la fase descendente de CAS, se ha sugerido que desde la fase ascendente (alrededor de los primeros 30 a 35 minutos) se presentan cambios EEG característicos (Gross, 1977; Kissin & Begleiter, 1974). Al respecto, Tran *et al.*, (2004) informaron que en los primeros 35 minutos se presentó un aumento significativo de la actividad de θ, α_1 y β_1, en particular en regiones frontales, lo que demuestra que el alcohol produce cambios corticales de manera temprana, esto es, durante los primeros 35 minutos posteriores a su ingestión.

El efecto prácticamente inmediato del alcohol sobre la actividad electroencefalográfica también se ha demostrado después de la ingestión de vino tinto. El vino es un tipo de bebida alcohólica obtenido por lo regular de la fermentación del jugo de uva. En varios trabajos se ha sugerido que la ingestión diaria de una dosis baja de vino (250 a 300 ml por

día) puede tener incluso efectos benéficos gracias a sus propiedades antioxidantes (Booyse & Parks, 2001; Frankel, Kanner, German, Parks & Kinsella, 1993), pese a lo cual su consumo diario a dosis altas puede inducir efectos adversos. En un estudio realizado en fecha reciente (Sanz, Guevara, Amezcua, Santana & Hernández-González, 2011) se demostró que el consumo agudo de una dosis baja de vino rojo, al igual que en el caso del alcohol, indujo un estado de desinhibición y activación conductual en jóvenes sanos no alcohólicos. En tal estudio se encontró también que desde los 10 minutos posteriores a la ingestión de vino tinto, la actividad cortical presentó una activación caracterizada por un incremento de la potencia de las frecuencias rápidas (α y β) y un decremento de las frecuencias lentas (δ y θ), además de una disminución de la correlación entre las cortezas prefrontales y parietales. Debido a que estos cambios EEG no se presentaron en los sujetos que tomaron una bebida placebo (vino rojo sin alcohol), los datos demostraron que los efectos observados inmediatamente después de la ingestión de vino tinto son resultado del efecto del alcohol contenido en tal bebida calórica.

Por otra parte, algunos estudios han sugerido que existen diferencias individuales importantes en la magnitud de la respuesta tanto electroencefalográfica como conductual ante el alcohol. Entre las variables que podrían explicar dichas diferencias se encuentran la cantidad y frecuencia con la que se bebe (Cloninger, Bohman & Sigvardsson, 1981), los antecedentes familiares de alcoholismo (Schuckit, 1984; Pollock, Teasdale, Gabrielli & Knop, 1986) y las diferencias en torno del metabolismo del etanol e incluso, la fase del ciclo menstrual en la que se encuentran las mujeres (Sanz-Martin, Hernández-González, Guevara, Santana, Gumá-Díaz & Amezcua-Gutiérrez, 2012). En cuanto a la frecuencia y magnitud de la ingestión, Ehlers *et al.*, (1989) encontraron que los bebedores moderados se caracterizaron por mostrar en F4-C4 una mayor potencia de β tanto en la línea basal como después de 90 minutos del consumo de alcohol, en comparación con los sujetos que bebían con poca frecuencia.

En relación con los bebedores crónicos o alcohólicos también se han encontrado cambios en la potencia absoluta. Rangaswamy *et al.*, (2003) contrastaron la actividad EEG en reposo de 307 alcohólicos con un número semejante de individuos controles pareados por sexo y edad. Se encontró un aumento de θ en todas las derivaciones, pero más notorio en las regiones parietales. Respecto de este resultado, se ha sugerido que el incremento de θ podría vincularse con una deficiencia del sistema nervioso central para procesar la información (Klimesch *et al.*, 2001).

Los alcohólicos también presentan cambios en la banda β. La mayor parte de los estudios ha informado que poseen una mayor potencia de β que las personas no alcohólicas (Bauer, 2001; Winterer *et al.*, 1998). Rangaswamy *et al.*, (2002) subdividieron la banda de β en tres bandas: β_1 (12-16 Hz), β_2 (16-20 Hz) y β_3 (20-28 Hz). Estos especialistas observaron que los alcohólicos mostraban un incremento de β_1 y β2 en todas las derivaciones, más notable aún en las regiones centrales, además de un aumento de la potencia de β3 en las regiones frontales.

Como se mencionó con anterioridad, además de la potencia se tienen otros parámetros EEG para medir la relación funcional entre diferentes regiones cerebrales, esto es, la coherencia y la correlación.

Se ha comunicado que los alcohólicos muestran un incremento de la coherencia. Kaplan *et al.*, (1985) advirtieron un aumento generalizado de la coherencia de δ, así como

de β_2 en las regiones temporal izquierda (F7-T5) y occipital derecha (T6-O2). Michael *et al.*, (1993) confirmaron este incremento de la coherencia de δ (F3-F4) y β_2 (F3-F4 y C3-C4) y encontraron además un aumento de θ, α y β_1 entre regiones centrales (C3-C4). En este último estudio, el incremento de la coherencia contrastó con un decremento de esta misma en α, β_1 y β_2 entre zonas parietales (P3-P4). Por último, Winterer *et al.*, (2003) comunicaron un incremento de la coherencia en α_2 entre F7 y O1 y de β_1 entre F8-O2, F7-O1, F8-T6 y F3-F4.

Los cambios en la sincronización entre estructuras cerebrales no sólo se observan en alcohólicos crónicos, sino que también los hay en sujetos jóvenes con un alto consumo de alcohol semanal. DeBruin *et al.*, (2004) compararon la sincronización entre distintas regiones cerebrales de hombres jóvenes (22 a 27 años) con un alto y bajo consumo de alcohol semanal y hallaron que los primeros tenían una mayor sincronización en las bandas θ (4-8 Hz) y γ (30-45) Hz.

La medición del grado de sincronización EEG entre estructuras cerebrales también se ha sugerido que podría utilizarse como un índice de predicción al alcoholismo. Investigaciones previas han mostrado que cierto patrón EEG característico de los familiares de sujetos alcohólicos (reducción de α e incremento de β) puede representar una alta predisposición al alcoholismo (Propping, Kraufer & Mark, 1981). De manera similar, Michael *et al.*, (1993) describieron que los familiares de alcohólicos en primer grado mostraron una mayor coherencia en las derivaciones frontales y parietales en comparación con los alcohólicos y sujetos no familiares.

Como ya se mencionó, la actividad EEG varía de acuerdo con el estado fisiológico. Aunque los trabajos referidos con anterioridad se han efectuado en la fase de vigilia de los individuos, también existen informes del efecto del alcohol sobre el sueño. Éste es un estado funcional periódico del organismo que presenta patrones EEG específicos de cada estado de sueño (*sueño lento*: estados I, II, III y IV, y *sueño paradójico*, también denominado de movimientos oculares rápidos, REM por sus siglas en inglés). El consumo crónico de alcohol afecta de manera drástica la configuración EEG y el patrón temporal del sueño y son las alteraciones de este estado fisiológico uno de los síntomas más frecuentes en los alcohólicos. Se ha informado que las dosis agudas de etanol alteran el patrón EEG, los movimientos oculares, la actividad muscular y el patrón respiratorio durante el sueño de sujetos sanos. El consumo agudo de alcohol provoca cambios en el patrón de sueño lento, caracterizados por incremento de δ (ondas lentas) en los estados III y IV (MacLean & Cairns, 1982; Yules, Lippman & Freedman, 1967), reducción de la fase de sueño REM (Landolt, Roth, Dijk & Borbely, 1996; Lobo & Tufik, 1997) y aumento del estado II del sueño (Yules, Freedman & Chandler, 1966). Varias formas de insomnio, hipersomnia, parasomnia, y ritmos circádicos y ultradianos alterados se han descrito en pacientes alcohólicos (Gillin, Smith, Irwin, Kripke & Schuckit, 1990; Snyder & Karacan, 1985). El insomnio es también el trastorno más común en los alcohólicos durante los periodos de abstinencia (Allen, Wagman, Faillace & Macintosh, 1971; Kotorii *et al.*, 1980) aún en ausencia de *delirium tremens*.

CONCLUSIONES

A través de los años, infortunadamente, las estadísticas locales e internacionales muestran de manera clara la mayor incidencia y frecuencia del consumo de alcohol entre los individuos.

Tal problemática social y de salud pública se acentúa al considerar que el inicio del consumo de alcohol ocurre a edades cada vez más tempranas, tanto en hombres como en mujeres.

Si bien los efectos generales que provoca el alcohol se mencionan aquí de forma sinóptica, permiten comprender la magnitud de sus consecuencias fisiológicas y conductuales.

El efecto del alcohol sobre el sistema nervioso y su ritmo de acción se debe en parte a su gran solubilidad en agua, lo cual produce una rápida absorción en la sangre y amplia distribución en todo el cerebro. Las consecuencias del consumo crónico de alcohol son variables, desde alteraciones anatómicas cerebrales hasta cambios en la tasa de activación neuronal de estructuras como la corteza prefrontal y el área tegmental ventral, con alteración por tanto de procesos cognoscitivos y ejecutivos.

El alcohol tiene la propiedad de cambiar el funcionamiento cerebral. Mediante el registro EEG se han descrito cambios característicos que dependen de la dosis, edad de los sujetos, antecedentes de consumo, entre otros aspectos diversos. El consumo agudo de alcohol induce una activación cortical detectable desde la fase de absorción (primeros 30 minutos posteriores al consumo de alcohol), distinguible por un aumento de las frecuencias rápidas (α y β) y un decremento de las frecuencias lentas (δ y θ). Este patrón de actividad EEG se invierte durante la fase de eliminación (después de 35 o 40 minutos tras el consumo).

En los alcohólicos se ha descrito un incremento de θ y β además de una gran sincronización (coherencia o correlación) entre áreas corticales. La medición del grado de sincronización EEG entre estructuras cerebrales también se ha sugerido que podría utilizarse como un índice de predisposición al alcoholismo.

El consumo crónico de alcohol afecta de manera notable la configuración EEG y el patrón temporal del sueño; las alteraciones de este estado fisiológico son uno de los síntomas más frecuentes en los alcohólicos, sobre todo en periodos de abstinencia.

Aunque en la actualidad se cuenta con tratamientos farmacológicos, psiquiátricos y psicológicos específicos utilizados en la terapia de los alcohólicos, se necesita a nivel nacional establecer y fortalecer programas de educación y prevención comunitaria para hacer consciencia, sobre todo en los jóvenes, de la gravedad y letales consecuencias que implica el consumo desmedido del alcohol y otras drogas de abuso.

REFERENCIAS

Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R., Kerich, M. & Hommer, D. (1999). Hippocampal volumein patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry, 56*, 356–63.

Allen, R.P., Wagman, A., Faillace, L.A., & Macintosh, M. (1971). Electroencephalographic (EEG) sleep recovery following prolonged alcohol intoxication in alcoholics. *Journal of Nervous and Mental Disease, 153*, 424–433.

Bauer, L.O. (2001). Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography. *Neuropsychopharmacology, 25(3)*, 332-240.

Booyse, F.M., & Parks, D.A., (2001). Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 86*, 517–528.

Brailowsky, S. (1995). *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*. México: FCE-CONACYT.

Celis de la Rosa, A. (2003). La Salud de los adolescentes en cifras. *Salud Pública*, 45(S1), S152-S166.

Chanraud, S., Martelli, C., Delain, F., Kostogianni, N., Douaud, G., Aubin, H. J., et al. (2007). Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 32, 429–438.

Clark, G., Craig, B. & Johnson, A. (1991). *Farmacología Clínica*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Cloninger, C.R., Bohman, M., & Sigvardsson S. (1981). Inheritance of alcohol abuse cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry, 38(8)*, 861-868.

Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología, 44(1)*, 23-31.

Dao-Castellana, M. H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J. L., Aubin, H. J., Crouzel, C., et al. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychological Medicine.* 28, 1039–1048.

Davies, M. (2004). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 28(4*), 263-274.

De Bruin, E., Bijl, S., Stam, C., Böcker, K. E., Kenemans, J., & Verbaten, M. (2004). Abnormal EEG synchronization in heavily drinking students. *Clinical Neurophysiology, 115(9)*, 2048-2055.

De Bellis, M.D., Clark, D.B., Beers, S.R., Soloff, P.H., Boring, A.M., Hall, J., et al. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry,* 15, 737–744.

De Bellis, M.D., Narasimhan, A., Thatcher, D.L., Keshavan, M.S., Soloff, P., & Clark, D.B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*, 1590–1600.

Deitrich, R., Dunwiddie, T., Harris, R., & Erwin, V. (1989). Mechanism of action of ethanol: initial central nervous systems actions. *Pharmacology Review, 41*, 489-537.

Ehlers, C., Wall, T. & Schuckit, M. (1989). EEG spectral characteristic following ethanol administration in young men. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 73*, 179-187.

Ehlers, C., & Criado, J. (2010). Adolescent ethanol exposure: does it produce long-lasting electrophysiological effects? *Alcohol, 44*, 27-37.

Encuesta escolar sobre las adicciones en el estado de Jalisco 2009. Recuperado el 3 de febrero de 2011, de http://capturaportal.jalisco.gob.mx/wps/portal/cecaj

Escarabajal, M.D. (2000). Mecanismos implicados en las conductas inducidas por el alcohol: el papel de las enzimas cerebrales responsables del metabolismo del acetaldehído. Tesis Doctoral, Universidad de Jaén, Facultad de Ciencias Humanas y Sociales, Dep. de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología, España.

Estruch, R. (2002). Efectos del alcohol en la fisiología humana. En F. Pascual. M. Torres & A. Gual (Eds.). *Monografía Alcohol* (Suplemento 1) (pp. 43-62). Valencia, España: Martin Impresores.

Estruch, R., Nicolas, J., Salamero, M., Aragón, C., Sacanella, E., Fernández-Sola, J., et al. (1997). Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *Journal of the Neurological Sciences, 146*:145–51.

Expertise Collective. (2001). Alcohol Health effects. Francia.

Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Mass, EE..UU.: Sinauer Associates, Inc.

Fein, G., Di, S., Cardenas, V., Goldmann, H., Tolou-Shams, M., & Meyerhoff, D.J. (2002). Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 26,* 558–64.

Fernández-Espejo, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revista de Neurología, 34*, 659-664.
Frankel, E., Kanner, J., German, J., Parks, E. & Kinsella, J. (1993). Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet 341*, 454–457.
Frye, G., & Breese, G. (1981). An evaluation of the locomotor stimulating action of ethanol in rats and mice. *Psychopharmacology, 75*, 372-379.
Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*31, 373-385.
Gianoulakis, C. (2001) Influence of the endogenous opioid on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 26(4)*, 304-314.
Gil-Verona, J.A., Pastor, J.F., De Paz, F., Barbosa, M., Macías-Fernández, J.A., Maniega, M.A., Rami-González L. et al. (2003). Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. *Revista de Neurociencia, 36*, 361-365.
Gillin, J.C., Smith, T.L., Irwin, M., Kripke, D.F., & Schuckit, M. (1990). EEG sleep studies in "pure" primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biological Psychiatry, 27*, 447– 488.
Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal V., Pruvo J-P. & Rousseaux M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central supervisory system. *Cortex*, 35, 1-20.
Goodman & Gilman (1996). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª Edition. Consulting Editors. Págs. 3-41.
Goodman & Gilman (1994). *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 8ª Edición Traducida al Español. Editorial Médica Panamericana. Págs. 22-63 y 369-377.
Gross, M.M. (1977). *Alcohol intoxication and withdrawal*. Nueva York, NY, EE.UU.: Plenum Press.
Guevara, M.A., & Hernández-González, M. (2006). *Registro y análisis automatizado de señales bioeléctricas cerebrales durante la ejecución sexual*. México: Universidad de Guadalajara.
Guevara, M.A., Hernández-González, M., & Sanz Martin A. (2010). *Programas computacionales para análisis de señales bioeléctricas y evaluación cognoscitiva*. México: Universidad de Guadalajara.
Guevara, M.A., Lorenzo, I., Arce, C., Ramos-Loyo, J. & Corsi-Cabrera, M. (1995). Inter and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep*, 18(4), 257-265.
Harper, C., & Kril, J. (1993). Neuropathological changes in alcoholics. En: W.A. Hunt & S.J. Nixon (eds.). *Alcohol-induced brain damage*. (pp. 39-69). Rockville, Maryland, EE.UU.: NIH Publications.
Hommer, D., Momenan, R., Kaiser, E., & Rawlings, R. (2001). Evidence for a gender related effect of alcoholism on brain volumes. *American Journal of Psychiatry, 158*, 198–204.
Hommer, D., Momenan, R., Rawlings, R., Ragan, P., Williams, W., Rio, D., et al. (1996). Decreased corpus callosum size among alcoholic women. *Archives of Neurology*, 53, 359–63.
Ilan, A. & Gevins, A. (2001). Prolonged neurophysiological effects of cumulative wine drinking. *Alcohol*, 25, 137–152.
Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. (2006). *"Estadísticas a propósito del día internacional de la juventud" datos nacionales.* México, D.F.
Instituto Nacional de Salud Pública. (2009). *Encuesta Nacional de Adicciones 2008 Resultados por entidad federativa*. México.
Jernigan, T., Schafer, K., Butters, N., & Cermak, L. (1991). Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacology, 4*, 175–86.
Kalant, H. (1996). Pharmacokinetics of ethanol: absorption, distribution and elimination. En: H. Begleiter & B. Kissin (Eds.). *The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence.* (pp.15-58). Nueva York, NY, EE.UU.: Oxford University Press.

Kaplan, R., Cooney, N., Baker, L., Gillespie, R., Meyer, R., & Pomerleau, O.F. (1985). Reactivity to alcohol-related cues: physiological and subjective responses in alcoholics and nonproblem drinkers. *Journal of Studies on Alcohol, 46* (4), 267-272.

Kähkönen, S. (2003). Alcohol withdrawal changes cardiovascular responses to propranolol challenge. *Neuropsychobiology, 47*, 192–197.

Kissin, B. & Begleiter, H. (1974). *The biology of alcoholism*. Nueva York, NY, EE.UU.: Plenum Press.

Klimesch, W., Doppelmayr, M., Stadler, W., Pollhuber, D., Sauseng. P. & Rohm, D. (2001). Episodic retrieval is reflected by a process-specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neuroscience Letters, 302*, 49–52.

Kotorii, T., Nakazawa, Y., Yokoyama, T., Kurauchi, H., Sakurada, H., Ohkawa, T., et al. (1980). The sleep pattern of chronic alcoholics during alcohol withdrawal period. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica, 34*, 89–95.

Kril, J. J., Halliday, G. M., Svoboda, M. D., & Cartwright, H. (1997). The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*, 79, 983–998.

Laakso, M., Vaurio, O., Savolainen, L., Repo, E., Soininen, H., Aronen H.J., et al. (2000). volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism, *Behavioral Brain Research, 109*, 177–86.

Landolt, H.P., Roth, C., Dijk, D.J., & Borbely, A.A. (1996). Late-afternoon ethanol intake affects nocturnal sleep and the sleep EEG in middle-aged men. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 16*, 428–436.

Lehtinen, I., Nyrke, J., Lang, A., Pakkanen, A., & Keskinen, E. (1985). Individual alcohol reaction profiles. *Alcohol, 2*, 511-513.

Lukas, S., Mendelson, J., Benedict, R., & Jones, B. (1986). EEG alpha activity increases during transient episodes of ethanol-induced euphoria. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 25, 889-895.

Lobo, L.L., & Tufik, S. (1997). Effects of alcohol on sleep parameters of sleep-deprived healthy volunteers. *Sleep 20*, 52–59.

MacLean, A.W., & Cairns, J. (1982). Dose-response effects of ethanol on the sleep of young men. *Journal of Studies on Alcohol*, 43, 434–444.

Martin, C.A., Kelly, T.H., Rayens, M.K., Brogli, B.R., Brenzel, A., Smith, W.J., et al. (2002). Sensation seeking, puberty, and nicotine, alcohol, and marijuana use in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1495–1502.

McKim, A. (1996). *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*, Englewood Cliffs: N.J.EE.UU.: Prentice-Hall.

Méndez, M., & Cruz, C. (1999). Mecanismos cerebrales de reforzamiento del alcohol. II. Efectos sobre el comportamiento. *Salud Mental 22*, 52-59.

Michael, A., Mirza, K., Mukundan, C., & Channabasavanna, S. (1993). Interhemispheric electroencephalographic coherence as a biological marker in alcoholism. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 87*, 213–217.

Ministerio de Sanidad y Consumo de España. (1994). *Glosario de términos de alcohol y drogas*. España: es.wikipedia.org/.../Ministerio_de_Sanidad_Servicios_Sociales_e_
Igualdad_de_España.

Noldy, N.E., & Carlen, P.L. (1990). Acute, withdrawal, and chronic alcohol effects in man: event-related potential and quantitative EEG techniques. *Annals of Internal Medicine, 5*, 333–339.

O'Neill, S., Parra, G., & Sher, K. (2001). Clinical relevance of heavy drinking during the college years: Cross-sectional and prospective perspectives. *Psychology of Addictive Behaviors, 15*, 350–359.

Pfefferbaum, A., Lim, K., Zipursky, R.., Mathalon, D., Rosenbloom, M., Lane, B., et al. (1992). Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *16*, 1078–89.
Pfefferbaum, A., Lim, K., Desmond, J., & Sullivan, E. (1996). Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *20*, 752–757.
Pollock, V., Teasdale, T., Gabrielli, W., & Knop, J. (1986). Subjective and objective measures of response to alcohol among young men at risk for alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, *47*, 297-304.
Propping, P., Kraufer, J., & Mark, N. (1981). Genetic predisposition to alcoholism, an EEG study in alcoholics and relatives. *Human Genetics*, 59, 51-59.
Ragan, P., Singleton, C. & Martin, P. (1999). Brain injury associated with chronic alcoholism. *CNS Spectrums*, *4*, 66–87.
Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D., Wang, K., Jones, K.A., Bauer, L.O., et al. (2002). Beta power in the EEG of alcoholics. *Biological Psychiatry*, 52, 831-842.
Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D., Choi, K., Jones, K., Wang, K., et al. (2003). Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *27*, 607–615.
Rengifo, C., Tapiero, C. & Spinel, C. (2005). Receptores GABAA (ácido-aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. *Ingeniería y Ciencia*, l, pp. 77-96.
Sanz, A., Guevara, M.A., Amezcua, C., Santana, G., & Hernández-González, M. (2011). Effects of red wine on the electrical activity and functional coupling between prefrontal-parietal cortices in young men. *Appetite*, *57*, 84-93.
Sanz-Martin, A., Hernández-González, M., Santana, G., Guevara, M. A., Gumá, E. & Amezcua, C. (2012). Effects of alcohol on performance of the tower of london task in relation to the menstrual cycle: an electroencephalographic study. *Behavioural Pharmacology*. 23, 637-649.
Schwarz, E., Kielholz, P., Hobi, V., Goldberg, L., Gilsdorf, U., & Hofstetter, M., Ladewig, D., Miest, P. C., Reggiani, G., & Richter, R. (1981). Alcohol induced biphasic background and stimulus-elicited EEG changes in relation to blood alcohol levels. *International Journal of Clinical Pharmacology*, *19*, 102–111.
Schuckit, M. (1984). Subjective responses to alcohol in sons of alcoholics and control subjects. *Archives of General Psychiatry*, *41*(9), 879-884.
Shaw, J. (2003). *The Brain's Alpha Rhythms and the Mind*. Netherlands: Elsevier Science.
Shaw, J. (1984). Correlation and Coherence analysis of the EEG a selective tutorial review. *International Journal of Psychophysiology*, *1*, 255-266.
Snyder, S. & Karacan, I. (1985). Sleep patterns of sober chronic alcoholics. *Neuropsychobiology*, *13*, 97–100.
Spear, L. (2000). Modeling adolescent development and alcohol use in animals. *Alcohol Research & Health* 24(2), 115–123.
Sullivan, E., Marsh, L., Mathalon, D., Lim, K. & Pfefferbaum, A. (1995). Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 19, 110–22.
Tapert, S., & Schweinsburg, A. (2005). The human adolescent brain and alcohol use disorders. *Recent Developments in Alcoholism*, *17*, 177-197.
Tapert, S., Cheung, E., Brown, G., Frank, L., Paulus, M., Schweinsburg, A., et al. (2003) Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 727–735.

Tran, Y, Craig, A., Bartrop, R., & Graham, N. (2004). Time course and regional distribution of cortical changes during acute alcohol ingestion. *International Journal of Neuroscience, 114* (7), 863-878.

Tu, Y., Kroener, S., Abernathy, K., Lapish, C., Seamans, J., Chandler, L. et al. (2007). Ethanol inhibits persistent activity in prefrontal cortical neurons. *The Journal of Neuroscience,* 27, 4765–4775.

U.S. Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2008). Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, MD: DHHS. (DHHS Publication No. SMA 08e4343, NSDUH Series H-34, Office of Applied Studies). wikipedia.org/ Substance_Abuse _and_ Mental_Health_Services_Administration.

Valdés, M.M. (1996). *Manual Estadístico de los Trastornos Mentales.* (4ta ed.). Barcelona, España: Masson.

Weitlauf, C. & Woodward, J. (2008). Ethanol selectively attenuates NMDA-mediated synaptic transmission in the prefrontal cortex. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 32, 690–698.

Winterer, G., Enoch, M., White, K., Saylan, M., Coppola, R. & Goldman, D. (2003). EEG phenotype in alcoholism: increased coherence in the depressive subtype. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 51–60.

Winterer, G., Kloppel, B., Heinz, A., Ziller, M., Dufeu, P., Schmidt, L., et al. G, (1998). Quantitative EEG (QEEG) predicts relapse in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebral disturbance. *Psychiatric Research*, *78*, 101–113.

White, A. & Swartzwelder, H. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults En: M., Galanter (Ed.). *Recent Developments in Alcoholism*: Vol. 17: Alcohol Problems in Adolescents and Young Adults. Nueva York, NY, EE.UU.: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Yules, R.B., Lippman, M.E., & Freedman, D.X. (1967). Alcohol administration prior to sleep: the effect on EEG sleep stages. *Archives of General Psychiatry, 19*, 94–97.

Yules, R.B., Freedman, D.X., & Chandler, K.A. (1966). The effect of ethyl alcohol on man's electroencephalographic sleep cycle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 20, 109–111.

Capítulo 9

Implicaciones neurofisiológicas y psicológicas del consumo de tabaco

Octavio Campollo Rivas y Andrés Antonio González Garrido

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es un problema de salud pública mundial y causa de una tercera parte de todas las muertes por cáncer, además de participar en grado significativo en las muertes por infarto al miocardio, enfermedades cardiovasculares y enfermedades vasculares cerebrales. En la actualidad, el hábito de fumar se reconoce como uno de los principales azotes de la salud pública debido a su repercusión negativa, directa o indirecta, sobre diferentes aparatos y sistemas del organismo humano. De manera adicional, son enormes las dificultades que deben enfrentar los programas y campañas públicas destinadas a promover el abandono del consumo del tabaco o evitar su inicio, motivo por el cual su control debe tratarse de manera multidisciplinaria. En el momento actual, el tabaquismo se considera un problema de salud con bases genéticas, moleculares, neurofisiológicas y psicológicas que interactúan entre sí en un ambiente determinado. Su estudio comprende desde los aspectos genéticos relacionados con la estructura molecular de los receptores para nicotina-acetilcolina (nACh) hasta las relaciones clínicas de ciertos tipos de polimorfismos genéticos, incluidos los fenotipos vinculados con el desarrollo de la adicción a la nicotina.

TABACO

El tabaco, que proviene de la planta *Nicotiana tabacum*, se ha usado por siglos de forma inhalada, masticada o fumada. Cuando la nicotina se aisló de las hojas del tabaco en 1828, los científicos empezaron a estudiar sus efectos sobre el cerebro y el cuerpo humano y encontraron que es ésta la principal sustancia que actúa sobre el cerebro y produce adicción. Estudios más recientes han mostrado que la nicotina es tan poderosamente adictiva como otras drogas como la heroína o la cocaína (NIDA, 2010).

Algunos de los efectos de la nicotina incluyen cambios en la respiración, la presión sanguínea, constricción de las arterias e incremento del alertamiento. Muchos de estos efectos se producen a través de su acción sobre el sistema nervioso central y periférico.

El desarrollo y mantenimiento de la adicción por el tabaco comparten con otras adicciones el hecho de que la exposición (de modo inicial favorecida por el contexto social) produce un cambio progresivo de los circuitos cerebrales que actúan como reforzadores del hábito y, una vez iniciado el proceso adictivo, en ausencia de la exposición, determinan la necesidad de su búsqueda (Figura 9-1).

La nicotina estimula a las neuronas dopaminérgicas estriatales y los cambios ocurridos en las vías dopaminérgicas mesolímbicas (estables a largo plazo) pueden actuar como reforzadores positivos durante la exposición, lo cual genera la sensación de carencia en caso de supresión y la aparición de conductas de búsqueda.

CONCEPTO DE ADICCIÓN

Un aspecto que debe tomarse en cuenta al comenzar el análisis de los factores genéticos relacionados con la nicotina es la definición de adicción o dependencia. Si bien ambos términos se incluyen dentro de la definición más amplia de "trastorno por uso de sustancias", también se definen en forma individual en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR, 2005), en el cual constituyen el síndrome por mal

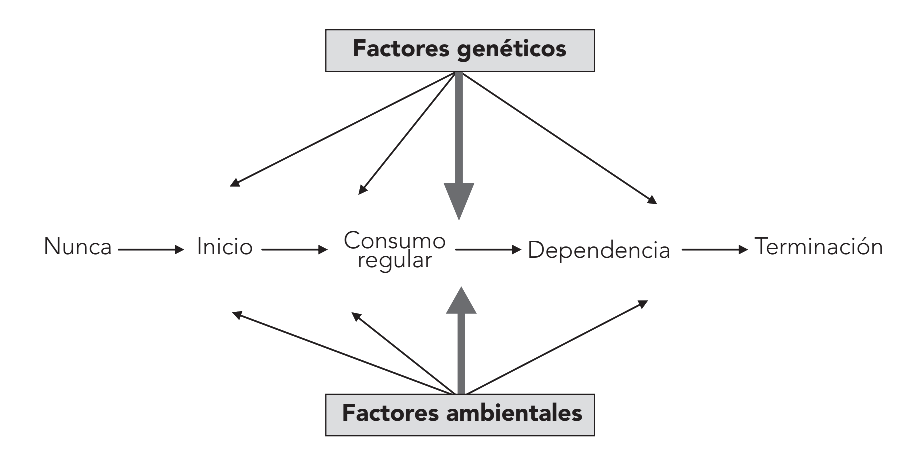


Figura 9-1. Factores genéticos y ambientales que intervienen en el desarrollo y evolución del tabaquismo.

consumo de sustancias, que provoca consecuencias adversas e incluye síntomas como tolerancia, abstinencia e incapacidad para detener el consumo. El manual DSM-IV propone el término de "adicción" para referirse a una alteración particular ocasionada por el consumo de sustancias y que comprende el estado en el cual la persona no deja de consumir, a pesar de sufrir consecuencias adversas derivadas del consumo.

RECEPTORES DE NICOTINA

Los receptores de nicotina-acetilcolina incluyen cinco subunidades situadas alrededor de un poro central (figura 9-2). Dichas subunidades están conformadas por una docena de proteínas denominadas α_{2-10} y β_{2-4} codificadas por genes específicos (Whitten, 2009). La activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), un neurotransmisor que interviene en procesos de la memoria, el despertar, la atención y el estado de ánimo, o de las terminales nerviosas no colinérgicas, induce la liberación de varios neurotransmisores, entre ellos la dopamina (DA; Jones, Bolam & Wonnacott, 2001; Klink, de Kerchove d'Exaerde, Zoli & Changueux, 2001; Sershen, Balla, Lajtha & Vizi, 1997; Whitten, 2009; Wonnacott, 1997).

Aunque el principal efecto de la nicotina ocurre por activación directa de sus receptores específicos en la vía colinérgica, se ha demostrado la presencia de mecanismos interactivos entre las vías de neurotransmisión colinérgica y dopaminérgicas en el cerebro. La interacción entre las vías resulta crucial para poder sustentar los procesos de aprendizaje, memoria, atención y los mecanismos de dependencia-recompensa, así como para poder explicar el desarrollo de trastornos neurodegenerativos (Albuquerque *et al.*, 1997; Beninger, 1983; Dani, 2001; Paterson & Nordberg, 2000).

Se ha sugerido que varios subtipos de nAChR pueden servir como mediadores de los efectos provocados por la liberación de dopamina, lo cual incluye las subunidades 3, 4, 5 y 7 (Kulak, Nguyen, Olivera & McIntosh, 1997; Salas, Orr-Urteger, Broide, Beaudet, Paylor & De Biasi, 2003; Schilström, Svensson, Svensson & Nomikos, 1998; Wonnacott, 1997). Desde el punto de vista estructural, se ha informado que la nicotina produce liberación de DA en el núcleo acumbens, el estriado y la corteza frontal (Dani & De Biasi, 2001; Marshall, Redfern & Wonnacott, 1997; Nisell, Nomikos, Hertel, Panagis & Svensson, 1996; Wonnacott, Kaiser, Mogg, Solikov & Jones, 2000).

El tratamiento crónico con agonistas nicotínicos regula de forma ascendente la acción de los nAChR. Es probable que este fenómeno pueda explicarse como una respuesta

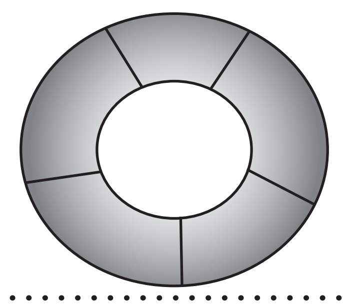


Figura 9-2. Esquema de la estructura molecular del receptor de nicotina-acetilcolina.

adaptativa fisiológica a la desensibilización de los nAChR (Schwartz & Kellar, 1985; Wooltorton, Pidoplichko, Broide & Dani, 2003) o como un cambio regulatorio dependiente de mecanismos postranscripcionales en estos receptores (Molinari *et al.*, 1998; Peng, Gerzanich, Anand, Whiting & Lindstrom, 1994; Whiteaker, Sharples & Wonnacott, 1998; Zhang, Gong, Hellström-Lindahl & Nordberg, 1995). De este modo, en distintos experimentos con animales se ha demostrado que una sola dosis de nicotina es capaz de producir un incremento significativo de la liberación de dopamina en varias regiones cerebrales.

Se ha notificado también que los agonistas nicotínicos pueden afectar de forma diversa las vías de neurotransmisión cerebral, en dependencia de la selectividad respecto de los subtipos de receptores estimulados en cada caso (Rao, Correa, Adams, Santori & Sacaan, 2003). De cualquier manera, las respuestas dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales relacionadas con el inicio y sostenimiento de los cambios neurales que sustentan las conductas adictiva pueden diferir de aquéllas observadas en la vía nigroestriatal (Seppä & Ahtee, 2000), donde promueven la coordinación y el balance motor. Las proyecciones dopaminérgicas desde el área ventral tegmental (AVT) hasta el estriado ventral, la corteza prefrontal y las áreas límbicas, por su parte, participan en el refuerzo y en procesos de aprendizaje asociativo.

ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS

En términos generales, en virtud de que la estructura química de la nicotina es similar a la de la acetilcolina, puede afirmarse que ello le permite activar a receptores colinérgicos y propiciar incrementos de la liberación de dopamina. No obstante, a diferencia de la acetilcolina, cuando la nicotina ingresa al cerebro y activa a receptores colinérgicos, puede afectar su funcionamiento normal y el aumento de la liberación de dopamina (similar al ocasionado por la heroína y la cocaína), mecanismo que podría precipitar las sensaciones placenteras experimentadas por muchos fumadores. El consumo regular de nicotina induce cambios en el número de receptores colinérgicos y en su sensibilidad a la nicotina y la acetilcolina. En realidad, algunos de estos cambios pueden explicar el desarrollo de la tolerancia a la nicotina.

Una vez que se ha desarrollado tolerancia, el consumidor de nicotina debe proveer regularmente al cerebro dicha sustancia para mantener su funcionamiento dentro de límites estables. Si las concentraciones de nicotina descienden, entonces el adicto comienza a experimentar una sensación de incomodidad y aparecen los síntomas de abstinencia.

Por otra parte, la nicotina no es el único ingrediente psicoactivo del tabaco. Se ha encontrado que fumar causa una notable disminución de las concentraciones de la enzima monoamino-oxidasa-A (MAO-A), que es la encargada de degradar la dopamina. La disminución de la MAO-A da lugar a un aumento de las cifras de dopamina, efecto que no es secundario directamente a la nicotina sino a otro mecanismo aún desconocido. De este modo, puede haber múltiples vías por las cuales el tabaco altera las concentraciones de dopamina y al final produce sensaciones de placer y recompensa. A esto cabría añadir la interesante demostración de que existe una relación directa entre una determinada configuración de los haplotipos génicos vinculados con la producción de MAO-A y el riesgo de que el individuo establezca una dependencia a la nicotina (Jin *et al.*, 2006).

Aunque resulte paradójico entonces, la libre decisión del individuo para ser o no fumador no es tan libre en su inicio y parece serlo menos en la medida en que se expone al

tabaco. Hay numerosas variables cuya contribución debe considerarse al momento de evaluar el inicio del consumo: la edad del sujeto, el género, sus grupos de pertenencia y referencia, nivel socioeconómico, personalidad de base y otras muchas que implican, en la mayor parte de los casos, cierta retribución social que se expresa como una mejor autoimagen personal, incremento de la autoestima o sentimiento de mayor aceptación de sus pares (véase figura 9-1).

Una vez iniciado el consumo, se puede constatar mejor el poderoso efecto adictivo de esta droga si se considera el gran número de personas que no dejan de consumir tabaco a pesar de conocer los graves efectos que ocasiona a su salud. Por lo tanto, la dificultad para dejar de fumar incluye la necesidad de superar una serie de factores psicológicos que se agregan a la necesidad neurofisiológica del tabaco. El hábito de fumar se vincula de forma progresiva con conductas sociales o rutinas cotidianas, por lo que resulta muy difícil disociarlas del consumo del cigarro. El nexo entre el cigarro y una taza de café, una bebida alcohólica, una relación sexual, entre otras, convierte a estas situaciones en reforzadores sociales de la conducta de búsqueda y consumo.

Los esfuerzos dirigidos a la erradicación del consumo del tabaco requieren el concurso de personal médico y psicológico que propicie la disociación del tabaco y las actividades placenteras, en virtud de la creación de nuevas asociaciones conductuales o la valoración de beneficios sociales ligados a la ausencia del tabaco.

Subtipos de receptores y relación con el síndrome de abstinencia

Estudios que se han llevado a cabo en animales modificados genéticamente han permitido estudiar las relaciones entre las diferentes variantes de los receptores de nicotina y los síntomas del síndrome de abstinencia. Por ejemplo, al remover el gen de la subunidad (proteína) β2 disminuyó la ansiedad y la aversión, sin afectar otros signos de la abstinencia. Los animales que carecen del gen para producir la proteína α_7 presentan menos hipersensibilidad al dolor. Los resultados en general sugieren que la proteína β_2 del receptor nACh participa en las emociones negativas del síndrome de abstinencia, mientras que las proteínas α_5 y α_7 intervienen en emociones características del síndrome de abstinencia (Jackson, Martin, Changeux & Damaj, 2008).

ASPECTOS GENÉTICOS Y MOLECULARES RELACIONADOS CON LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

Estudios de asociación genómica amplia (GWAS) en la dependencia a la nicotina

La evidencia genética más sólida para la dependencia de la nicotina proviene de las variaciones en las subunidades del receptor de la nicotina (Bierut, 2011), en tanto que la evidencia más convincente proviene de varios meta-análisis de GWAS sobre el comportamiento de fumadores, en los cuales el número de cigarrillos al día es la característica fenotípica más utilizada. Dichos estudios han incluido a alrededor de 80 000 individuos de ascendencia europea. Se han encontrado dos regiones cromosómicas que contienen grupos de

genes que codifican las subunidades del receptor de la nicotina que modifican el comportamiento del fumador. Una de ellas es la región del cromosoma 15q25 que contiene el agregado de genes para las subunidades del receptor de la nicotina α_5, α_3 y β_4 (CHRNA5, CHRNA3 y CHRNB4). El polimorfismo *rs*16969968 se vincula de forma inequívoca con el tabaquismo. Otra región que también se relaciona con el tabaquismo es la región del grupo de genes de las subunidades α_6 y β_3 (CHRNA6, CHRNB3) del receptor de la nicotina en el cromosoma 8.

También existen variaciones genéticas en el metabolismo de la nicotina. Los polimorfismos en el gen de la enzima CYP2a6 que se encuentra en el cromosoma 19 contribuyen a la variación en el metabolismo de la nicotina relacionada con el número de cigarrillos fumados al día y el desarrollo de la dependencia a la nicotina (Bierut, 2011).

Factores genéticos relacionados con la adicción a la nicotina

Desde que empezó a estudiarse el problema del tabaquismo, los especialistas se preguntan por qué algunos fumadores se vuelven adictos y otros no. Los estudios iniciales mostraron que casi la mitad del riesgo para convertirse en adicto a la nicotina depende de sus genes. No obstante, se ha encontrado que hay factores ambientales no menos importantes, como la exposición prenatal a la nicotina y al humo del tabaco, el ambiente social, género, etnicidad, edad y presencia de comorbilidades, como sucede en el caso de la esquizofrenia y la exposición a otras drogas de abuso (NIDA, 2010).

En cuanto a los factores genéticos participantes, se acepta que estos factores influyen en la transición del uso habitual a la dependencia al tabaco, pero su demostración experimental requiere la conducción de estudios de grandes cohortes de pacientes (Bierut, 2011).

El desarrollo de una adicción exige el consumo de una sustancia y una cadena de sucesos del comportamiento subsecuentes, desde el inicio del consumo hasta que se transita del uso experimental al establecido, aun antes de que se pueda categorizar como adicción propiamente dicha (véase figura 9-1).

Los factores hereditarios para la adicción a la nicotina se encuentran en los límites de 50 a 60%. Al parecer, los factores ambientales tienen un efecto más fuerte en el inicio, mientras que los factores genéticos desempeñan un papel más importante en la transición del consumo habitual-casual-regular a la adicción (Thorgeirsson *et al.*, 2010). La nicotina activa la vía habénulo-interpeduncular a través de los receptores nAChRs con α_5 que emite una señal motivacional inhibitoria que actúa al limitar el consumo de nicotina (Fowler, Lu, Johnson, Marks & Kenny, 2011).

De manera inicial se efectuaron estudios de correlación con mapeos genéticos y estudios de asociación de genes posibles que permitieron identificar cientos de genes potenciales como participantes en el proceso adictivo. No obstante, los protocolos arrojaron resultados falsos positivos o heterogeneidad genética, cuya expresión se traducía en que múltiples genes contribuían con efectos modestos. Sin embargo, en la última década, gracias a los avances tecnológicos en la genética (conocidos como biología molecular), se pueden ahora estudiar cientos de miles de variantes genéticas o polimorfismos de un solo nucleótido, con la factibilidad de analizar a miles de individuos de una manera menos costosa. Los nuevos desarrollos tecnológicos permiten hacer estudios de asociación genómica amplia para estudiar las relaciones entre las variantes genéticas y las enfermedades y

así demostrar las contribuciones genéticas a las enfermedades complejas (Bierut, 2011). De esta manera se han descubierto variantes genéticas que modifican de modo ascendente o descendente el riesgo de desarrollar enfermedades complejas múltiples, entre ellas la diabetes mellitus o la enfermedad de Parkinson. En el caso de las adicciones, se ha aplicado este abordaje para la nicotina, el alcohol y las drogas ilegales y se ha logrado la integración de bancos de información de miles de personas.

En particular, las variaciones genéticas en el gen CHRNA5 de la subunidad α_5 del receptor de nicotina-acetilcolina incrementan la vulnerabilidad a la adicción a la nicotina y al cáncer de pulmón.

Adicción a la nicotina y cáncer

Mediante la metodología de GWAS se han realizado estudios genéticos a gran escala que han permitido evaluar a más de 10 000 fumadores en Europa y analizar la presencia de más de 300 000 marcadores genéticos. Este tipo de estudios permitió demostrar que las mismas variantes en el cromosoma 15q24 vinculadas con el tabaquismo también constituyen los factores de riesgo genético más fuertes para la aparición de cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y padecimientos arteriales periféricos (Bierut, 2011; Thorgeirsson *et al.*, 2008), aunque todavía no se sabe si el riesgo es resultado del fuerte grado de tabaquismo (efecto indirecto) o de un efecto biológico directo. En este sentido, la subunidad α_5 del receptor de la nicotina en los pulmones del CHRNA5 se encuentra regulada de forma ascendente 30 veces en el cáncer de pulmón; en cambio, en personas europeas blancas, el alelo α_3 que se ha relacionado con la transición del uso a la dependencia también se relacionó (18%) con el cáncer de pulmón (Thorgeirsson *et al.*, 2010). Estos estudios indican que una vez iniciado el tabaquismo este alelo predispone a la persona a fumar de forma intensa, con enorme dificultad para dejarlo. Otro aspecto interesante es haber observado que los fumadores con las variantes en el cromosoma 15 ingieren más toxinas, razón por la cual tienen el doble de riesgo, tanto por inhalar más humo de tabaco como por ingerir más carcinógenos.

CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad, el tabaquismo se considera un importante problema de salud con bases genéticas, moleculares, neurofisiológicas y psicológicas que interactúan entre sí en un medio ambiente determinado. Las investigaciones de asociación genómica de gran escala para descubrir los factores de riesgo genéticos para el tabaquismo y sus complicaciones ayudan ahora a entender mejor la adicción al tabaco y sus efectos adversos sobre la salud. Además de predecir el riesgo de una persona para la adicción a la nicotina, los marcadores genéticos también pueden predecir si los fármacos (p. ej., bupropión,) podrían ayudar de modo eficaz a un fumador a romper con el hábito. Esto tiene raíces en el campo emergente de la farmacogenética, que estudia la forma en que los genes influyen en la respuesta del paciente a las drogas y los fármacos. En el futuro, un análisis genético puede ayudar a los médicos a escoger los tratamientos, ajustar la dosis y evitar o reducir al mínimo las reacciones adversas, y adaptar las medidas antitabaco a la herencia genética particular de cada persona.

REFERENCIAS

Albuquerque, E.X., Alkodon, M., Pereira, E.F.R., Castro, N.G., Schrattenholz, A., Barbosa, C.T.F., Bonfante-Cabarcas, R., Aracava, Y., Eisenberg, H.M., & Maelicke, A. (1997). Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation of synaptic function. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 280(3), 1117–1136.

American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: texto revisado*. Barcelona: Masson, España. 2005.

Beninger, R.J. (1983). The role of DA in locomotor activity and learning. *Brain Research* 287(2), 173–196.

Bierut, L.J. (2011). Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 69(4), 618-627

Dani, J.A. (2001). Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biological Psychiatry* 49(3), 166–174.

Dani, J.A., & De Biasi, M. (2001). Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistryand Behavior* 70(4), 439–446.

Fowler, C.D., Lu, Q., Johnson, P.M., Marks, M.J., & Kenny, P.J. (2011). Habenular alpha 5 nicotinic receptor subunit signaling controls nicotine intake. *Nature* 471(7340), 587-601.

Jackson, K.J., Martin, B.R., Changeux, J.P., & Damaj, M.I. (2008). Differential role of nicotinic acetylcholine receptor subunits in physical and affective nicotine withdrawal signs. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 325(1), 302-12

Jin, Y., Chen, D., Hu, Y., Guo, S., Sun, H., Lu, A., Zhang, X., & Li, L. (2006). Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behaviour in Chinese males, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9(5), 557-64.

Jones, I.W., Bolam, J.P., & Wonnacott, S. (2001). Presynaptic localization of the nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit immunoreactivity in rat nigrostrialtal dopaminergic neurons. *Journal of Comparative Neurology* 439(2), 235–247.

Klink, R., de Kerchove d'Exaerde, A., Zoli, M., & Changueux, J.P. (2001). Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *The Journal of Neuroscience* 21(5), 1452–1463.

Kulak, J.M., Nguyen, T.A., Olivera, B.M., & McIntosh, J.M. (1997). Alpha-conotoxin MII blocks nicotine-stimulated dopamine release in rat striatal synaptosomes. *The Journal of Neuroscience* 17(14), 5263–5270.

Marshall, D.L., Redfern, P.H., & Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotine modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic-treated rats. *Journal of Neurochemistry* 68(4), 1511–1519.

Molinari, E.J., Delbono, O., Messi, M.L., Renganathan, M., Arneric, S.P., Sullivan, J.P., & Gopalakrishnan, M. (1998). Upregulation of human _7 nicotinic receptors by chronic treatment with activator and antagonist ligands. *European Journal of Pharmacology* 347(1), 131–139.

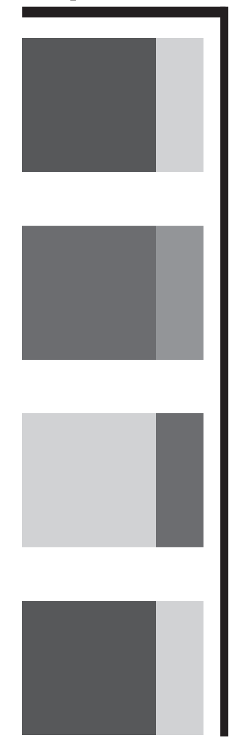
National Institute of Drug Abuse. *Adicción al tabaco*. Serie de reportes de Investigación. Institutos Nacionales de Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Marzo 2010.

Nisell, M., Nomikos, G., Hertel, P., Panagis, G., & Svensson, T. (1996). Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse* 22, 369–381.

Paterson, D., & Nordberg, A. (2000). Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology* 61(1), 75–111.

Peng, X.,Gerzanich, V.,Anand, R., Whiting, P., & Lindstrom, J. (1994). Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Molecular Pharmacology* 46(3), 523–530.
Rao, T.S., Correa, L.D., Adams, P., Santori, E.M., & Sacaan, A.I. (2003). Pharmacological characterization of dopamine, norepinephrine and serotonin release in the rat prefrontal cortex by neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists. *Brain Research* 990(1-2), 203–208.
Salas, R., Orr-Urteger, A., Broide, R.S., Beaudet, A., Paylor, R., & De Biasi, M. (2003). The nicotinic acetylcholine receptor subunits _5 mediates short-term effects of nicotine in vivo. *Molecular Pharmacology* 63(5), 1059–1066.
Schilström, B., Svensson, H.M., Svensson, T.H., & Nomikos, G.G. (1998). Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat: putative role of _7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 85, 1005–1009.
Schwartz, R.D., & Kellar, K.J. (1985). In vivo regulation of [3H]acetylcholine recognition sites in brain by nicotinic cholinergic drugs. *Journal of Neurochemistry* 45(2), 427–433.
Seppä, T., & Ahtee, L. (2000). Comparison of the effects of epibatidine and nicotine on the output of dopamine in the dorsal and ventral striatum of freely-moving rats. *Naunyn-Schmiedebrg's Archives of Pharmacology* 362(4-5), 444–447.
Sershen, H., Balla, A., Lajtha, A., & Vizi, E.S. (1997). Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 77, 121–130.
Thorgeirsson, T.E., Geller, F., Sulem, P., Rafnar, T., Wiste, A., Magnusson, K.P., Manolescu, A., et al. (2008). A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 452(7187), 638–642.
Thorgeirsson, T.E., Gudbjartsson, D.F., Surakka, I., Vink, J.M., Amin, N., Geller, F., Stefansson, K., et al. (2010). Sequence variants at CHRNB3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nature Genetics* 42(5), 448-53.
Whiteaker, P., Sharples, C.G.V., & Wonnacott, S. (1998). Agonist-induced upregulation of _4_2 nicotinic acetylcholine receptors in M10 cells: pharmacological and spatial definition. *Molecular Pharmacology* 53(5), 950–962.
Whitten, L. (2009). Studies link family of genes to nicotine addiction. *NIDA Notes* 22(5), 1-14.
Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends in Neurosciences* 20(2), 92–98.
Wonnacott, S., Kaiser, S., Mogg, A.,Solikov, L.,& Jones, I.W. (2000). Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *European Journal of Pharmacology* 393, 51–58.
Wooltorton, J.R.A., Pidoplichko, V.I., Broide, R.S., & Dani, J.A. (2003). Differential desensitisation and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *The Journal of Neuroscience* 23(8), 3176–3185.
Zhang, X., Gong, Z-H., Hellström-Lindahl, E., & Nordberg, A. (1995). Regulation of _4_2 nicotinic acetylcholine receptors in M10 cells following treatment with nicotinic agents. *NeuroReport* 6(2), 313–317.

Capítulo 10



Consumo de drogas psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH: estudio de sus mecanismos en modelos animales

Jorge Juárez González, Ma. Ángeles Guerrero Álvarez y Paola Margarita Flores Ocampo

INTRODUCCIÓN

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un ejemplo de los padecimientos cuya definición y diagnóstico tienen un importante sustento en la conducta del individuo en su ambiente familiar y escolar. Los sujetos con este trastorno tienen como características principales la hiperactividad, el déficit de atención, o una combinación de ambas; además, a menudo muestran diferentes grados de impulsividad, lo cual puede hacer más complejo el tratamiento. En relación con su etiología, se han formulado diversas hipótesis de índole genético, neurobiológico y psicosocial; sin embargo, aún es un reto en investigación alcanzar un conocimiento preciso de las causas para conducir al diagnóstico inequívoco y por ende al tratamiento más adecuado.

Puede parecer paradójico que un trastorno que tiene a la hiperactividad como una de sus características principales reciba como medida terapéutica la prescripción de fármacos psicoestimulantes, como son el metilfenidato y los derivados anfetamínicos. Estas sustancias, al activar al denominado sistema nervioso simpático, producen en sujetos sanos un mayor grado de alertamiento e hiperactividad; no obstante, en individuos con TDAH se logra, en la mayor parte de los casos, una mejoría significativa del trastorno detectado. Más allá de las causas primarias, es indudable que los sistemas neuroquímicos que inter-

vienen en los mecanismos de acción de estas drogas psicoestimulantes actúan en la manifestación del trastorno o al menos en alguna(s) de sus características conductuales. La atomoxetina es otro fármaco que se ha utilizado con éxito para mejorar los signos y síntomas del TDAH; aunque este fármaco no se considera una droga psicoestimulante, sí afecta al menos uno de los sistemas de neurotransmisión que pueden estar alterados en este trastorno. Se ha planteado, con base en datos experimentales, que es posible que la afectación selectiva de algún sistema de neurotransmisión produzca de manera particular o preferencial alguna de las alteraciones conductuales del TDAH, lo cual podría explicar, en parte, la mejoría diferencial de los síntomas del trastorno dependiente del tipo de fármaco utilizado en el tratamiento. También es posible que, en la medida en que estén comprometidos un mayor número de síntomas o una mayor intensidad de éstos, la medida terapéutica sea más compleja. Los informes y la investigación clínica proporcionan datos muy valiosos para retroalimentar el conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento del TDAH; infortunadamente, los datos clínicos no pueden abarcar, por cuestiones éticas, una amplia gama de posibilidades que ofrece la experimentación en animales, lo cual es clave en ciencia para entender muchos de los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a los diversos trastornos de conducta, entre ellos el TDAH. Todo tiene un costo-beneficio y es evidente que es difícil simular con fidelidad un trastorno conductual humano en animales; sin embargo, a través de su historia la ciencia ha recurrido al uso de modelos que posibilitan una notoria aproximación al problema estudiado, para lo cual se han establecido criterios que deben cumplir dichos modelos animales para poder utilizarse en el estudio de algún trastorno en seres humanos.

El presente capítulo no pretende hacer una descripción exhaustiva de las formas utilizadas para el diagnóstico de TDAH; sin embargo, describe de forma sinóptica las principales fuentes empleadas para este fin; los criterios que debe tener un modelo animal para el estudio de este trastorno; los fármacos administrados para su tratamiento y los mecanismos de acción de éstos en el cerebro. Se pretende hacer un análisis integral de esta información con el fin de abonar en el entendimiento de los posibles mecanismos neurofisiológicos subyacentes a cada una de las manifestaciones conductuales del TDAH y de la manera en la que los fármacos empleados en su tratamiento pueden incidir en cada uno de los sistemas de neurotransmisión para mejorar los síntomas.

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DEL TDAH

Los trastornos que comprometen la salud de los seres humanos han sido el motivo de múltiples investigaciones con animales. Los avances en el conocimiento en relación con la etiología, síntomas y tratamiento obtenidos a través de la intervención directa con las personas son de suma importancia; sin embargo, esta práctica no permite llevar a cabo medidas experimentales que no estén estrictamente enmarcadas dentro de los límites de la ética en el estudio con humanos, lo cual se ha formalizado a través de distintas normas internacionales para ese fin.

A través del uso de técnicas que incluyen entrevistas, aplicación de cuestionarios, evaluación psicológica, neurológica, psiquiátrica, estudios de neuroimagen, investigación de la actividad eléctrica cerebral, estudios genéticos, entre otras prácticas no invasivas, es posible diagnosticar y conocer parte del problema relacionado con el TDAH. Infortunadamente,

en muchos casos las incógnitas que se presentan y el grado de profundidad requerido en el conocimiento del objeto de estudio se ve truncado por las limitantes ya descritas. De acuerdo con esto, la investigación ha recurrido a través de su historia al estudio con animales para analizar diferentes niveles de conocimiento. Es difícil simular un trastorno humano en animales, sobre todo cuando el diagnóstico tiene como base la conducta; pese a ello, hay criterios que debe cumplir un modelo animal para utilizarse y garantizar, con una probabilidad elevada, que los datos emanados de su estudio aporten datos relevantes al problema a resolver. Aun así, la extrapolación de los datos no se puede hacer de manera directa, dado que hay factores humanos que no son reproducibles en el modelo animal y por lo tanto es necesario realizar una serie de consideraciones biológicas y de conducta para establecer equivalencias de los fenómenos que intervienen. Como ejemplo de ello, desde un enfoque citoestructural funcional, Uylings, Groenewegen y Kolb (2003) describen los criterios que deben tomarse en cuenta para hacer homologías entre áreas corticales de diferentes especies:

1. Los patrones de conexiones específicas, así como la densidad de estas conexiones.
2. Las propiedades funcionales de las estructuras a compararse.
3. La presencia y distribución de diferentes sustancias neuroactivas y receptores de neurotransmisores.
4. El desarrollo embriológico.
5. Las características citoestructurales (en el caso de especies muy cercanas).

Como ejemplo de esta correspondencia, y con base en el estudio de la corteza prefrontal, estos autores concluyen que los tres primeros criterios se cumplen cuando se comparan las cortezas cerebrales de ratas y primates, entre ellos el ser humano, correspondencia que atañe al TDAH, objeto de estudio del presente capítulo.

Además de los criterios que sea necesario establecer para cada enfoque teórico, los modelos animales deben ajustarse a los siguientes criterios de validez (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen y Farshbaf, 2005):

1. Validez de confrontación: alude a la capacidad del modelo para simular las características clínicas del trastorno. En el caso del TDAH, el modelo animal debe presentar manifestaciones de sus síntomas, del mismo modo en que se presentan en el humano, esto es, la impulsividad debe ser cognitiva y motora (Arce & Santisteban, 2006), el déficit de atención debe manifestarse en tareas que exijan al sujeto su atención activa y constante (Muir, 1996) y la hiperactividad debe desplegarse aun en un ambiente no novedoso y debe desarrollarse a lo largo del tiempo, incluso si el ambiente ha adquirido familiaridad.
2. Validez del constructo: se relacionada con el acervo teórico del trastorno vinculado con su etiología. En el modelo animal del TDAH deben estar presentes alteraciones neurofuncionales de tipo genético, o las adquiridas en alguna etapa del desarrollo como sustratos de la conducta a evaluar.
3. Validez de predicción: guarda relación con la competencia del modelo para pronosticar aspectos desconocidos de la conducta, la genética y la neurobiología del trastorno. A partir de lo que ya se conoce, se espera una respuesta positiva ante intervenciones farmacológicas, las cuales suministran información sobre el aspecto funcional del trastorno y lo que se puede hacer en un futuro para mejorarlo.

Existen varios modelos animales de TDAH que, de acuerdo con Russell (2007), pueden clasificarse en dos grandes grupos con base en su origen: a) genéticos y b) generados por lesión.

Los modelos animales genéticos se basan en la selección y reproducción de sujetos de una población a partir de la presencia de ciertas características que los distinguen. Por ejemplo, la rata *Naples high excitability* (NHE) es un modelo genético de TDAH que desarrollaron en 1976 investigadores italianos de la siguiente forma: a partir de una población de ratas normales de la cepa *Sprague-Dawley* se seleccionaron las ratas que mostraban mayor alertamiento conductual en una serie de pruebas diseñadas por los investigadores para medir actividad en ambientes novedosos de diferente complejidad, aprendizaje y evitación de estímulos aversivos. Una vez seleccionadas las ratas, se reprodujeron entre ellas sin cruzarse entre hermanos y se obtuvieron así, después de varias generaciones, ratas que medidas con dichas pruebas manifestaban hiperactividad y déficit de atención. Asimismo, se observó una alteración de las concentraciones del transportador de dopamina (DAT) y el receptor de dopamina (DA1) descrito en otros modelos animales de TDAH. El fármaco probado en este modelo animal ha sido la atomoxetina, un bloqueador del transportador de noradrenalina que mejora las conductas alteradas en la rata (Viggiano, Vallone, Welzl & Sadile, 2002). Otro modelo genético, quizá el más utilizado para el estudio de las variables relacionadas con el TDAH, es el de las ratas SHR (*Spontaneously hypertensive rat*), el cual se desarrolló de manera original en 1963. Es un modelo genético creado a partir de ratas *Wistar Kyoto* (WKY), de las que se seleccionaron los animales que tenían presión sistólica alta (180 a 200 mm Hg) y que dieron origen a las ratas SHR después de varias generaciones. Estas ratas SHR desarrollaron fallas orgánicas, como hipertrofia cardiaca y alteraciones renales, pero además se observó que presentaban hiperactividad. Varios autores ha encontrado alteraciones genéticas en estos animales, que afectan la función del circuito mesolumbicocortical, con afectación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. Por esta razón se empezó a utilizar como modelo para el estudio de TDAH. A la fecha hay varios estudios que apoyan su validez de confrontación y de constructo, pero pocos la de predicción.

En los modelos animales de lesiones del sistema nervioso central se han usado diversas técnicas, entre ellas la administración de fármacos, por ejemplo 6-hidroxidopamina (6-OHDA), una sustancia citotóxica que produce muerte de neuronas productoras de catecolaminas (dopamina y noradrenalina); también se ha utilizado la hipoxia neonatal que produce diversas alteraciones en el sistema nervioso que pueden manifestarse con diferentes características en la conducta del animal, entre ellas hiperactividad y alteraciones de la atención. El tratamiento con alcohol en la etapa prenatal se ha usado de modo amplio para estudiar el síndrome alcohólico fetal; sin embargo, se ha observado que los efectos de esta administración son dependientes de la dosis y que bajo ciertas dosis es posible obtener alteraciones en la función de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Choong & Shen, 2004; Wang *et al.*, 2006) y signos conductuales similares a los síntomas de déficit de atención (Hausknecht, Acheson, Farrar, Kieres, Shen & Richards, 2005), impulsividad e hiperactividad (Muñoz-Villegas & Juárez, 2010).

En condiciones ideales, los fármacos usados para el tratamiento del TDAH deben revertir la alteración conductual y ofrecer nuevas aportaciones sobre efectos secundarios, dosis, sustancias administradas, así como nuevos tratamientos para mejorar la calidad de

vida de pacientes con TDAH. Por desgracia, hasta la fecha no existe ningún modelo descrito en las publicaciones científicas que reúna todas las característica que debe tener un buen modelo animal para el estudio del TDAH; sin embargo, éste es un campo de investigación muy activo que genera con frecuencia datos relevantes al conocimiento del problema estudiado.

Es un hecho que existen diversos modelos de TDAH, los cuales han contribuido en mayor o menor medida al conocimiento del problema. El presente capítulo no tiene como objetivo describir de forma detallada cada uno de los modelos ni tampoco analizar o discutir sus aportaciones particulares; pese a ello, intenta mostrar un resumen de los modelos más importantes descritos en las publicaciones y las aportaciones de ellos en relación con los tres tipos de validez que, como se ha descrito, deben reunir para considerarse un modelo adecuado para el estudio del TDAH. Estos datos se muestran en el cuadro 10-1.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

Los síntomas característicos del TDAH, como hiperactividad, desatención e impulsividad, aparecen en los primeros años de vida y por esta razón se indica el inicio temprano del tratamiento médico integral, en el que se incluye la medicación con psicoestimulantes. Sin embargo, este tipo de fármacos causa preocupación entre los padres de los niños afectados debido a que podrían ser adictivos o sensibilizar a los pacientes y hacerlos más vulnerables a adquirir algún tipo de adicción a drogas ilícitas. Como consecuencia, se han realizado diversos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos, en los cuales se ha observado que los psicoestimulantes utilizados para tratar el TDAH tienen mayor beneficio que efectos indeseable y que no hay ninguna evidencia contundente indicativa de que puedan ser potencialmente adictivos o representen un factor de riesgo en la adquisición de la adicción a otro tipo de sustancias.

Pese a lo que se conoce acerca de los efectos negativos del uso de los psicoestimulantes como drogas de abuso, su uso en clínica debe valorarse de manera distinta, en particular porque se parte del hecho de que es diferente el efecto de estos fármacos en personas sanas que en aquellas que sufren algún padecimiento, como el TDAH, además de ser diferente el uso de una dosis controlada y supervisada para un fin determinado, en comparación con la administración irrestricta para fines recreativos.

Es evidente que a través de los años en los que se ha instituido el tratamiento farmacológico en pacientes con TDAH se han obtenido resultados que muestran un efecto benéfico, pero no equivalente, sobre los signos de hiperactividad, desatención e impulsividad, así como las conductas relacionadas con éstas, entre ellas mejor rendimiento escolar, mejor capacidad para establecer relaciones familiares y sociales, así como un mejor comportamiento en cualquier situación, lo cual mejora la calidad de vida del paciente. De forma paralela, el tratamiento farmacológico ha servido para investigar las características neurofisiológicas y neuroquímicas subyacentes a la causa del TDAH. Éste es el caso del modelo descrito para las catecolaminas, en el cual interviene una alteración en su neurotransmisión como causa de las conductas típicas de este trastorno. En este modelo intervienen en especial la dopamina (DA) y la noradrenalina (NE), neurotransmisores sobre los que los psicoestimulantes actúan de modo preferencial.

Cuadro 10-1. Modelos animales para el estudio del TDAH

Modelo	Validez de confrontación			Validez de constructo		Validez de predicción		
	Hiperactividad	Impulsividad	Déficit de atención	Transportador	Receptores	MP	Anfetamina	ATX
Lesión 6-OHDA (Mauso,[1] 2004; Moran-Gates,[2] 2005)	1, 2	---	---	DAT (incremento de CF, S, AL)[1] DAT (decremento en C-P, NAc)[2] NET[2]	DA4 (incremento de CF, A, AL)[1]	---	---	2
Hipoxia neonatal (Tang-Nakazawa,[1] 2005)	1	---	---	---	---	---	---	---
Ratas SHR (Bergh,[1] 2006; Jensen,[2] 2009; Leo,[3] 2009; Berger & Sagvolden,[4] 1998)	1, 2	1, 4	1, 2, 4		NMDA-R Y AMPA-R[2] DAT (expresión genética atenuada)[3]	No[1]		
Ratas NHE (Viggiano,[1] 2002; Roucco,[2,3] 2009, 2010)	1, 2, 3	---	1, 2, 3	DAT (incremento de CF)[1]	DA1 (decremento de CF)[1]	---	---	1
Ratón Coloboma (Hess,[1] 1996)	1	1	---	Gen codificador de la proteína SNAP		---	1	---

Continúa

Cuadro 10-1. Modelos animales para el estudio del TDAH *(continuación)*

Modelo	Validez de confrontación			Validez de constructo		Validez de predicción		
	Hiperactividad	Impulsividad	Déficit de atención	Transportador	Receptores	MP	Anfetamina	ATX
Ratón DAT KD (Zhuang,[1] 2001; Wu,[2] 2005)	1	---	1	DAT (decremento de ATV, SNc/r)[1] DAT (alteración en la actividad eléctrica mediada por receptores celulares de glutamato)[2]	DA1 (decremento de ATV SNc/r)[1]	No[1]	1	
Ratón con mutación tiroidea (Siesser,[1] 2006)	1	1	1	---	β-tiroideos	1	1	---

DAT, transportador de dopamina; 6-OHDA, 6-hidroxidopamina; SHR, *Spontaneously hypertensive rat*; NHE, *Naples high excitability rat*; DAT KD, *DAT knockdown*; CF, corteza frontal; S, estriado; AL, área límbica, NAc, núcleo accumbens; SNc, sustancia negra compacta; SNr, sustancia negra reticulada; MP, metilfenidato; ATX, atomoxetina; NMDA-R, receptor *N*-metil *D*-aspartato; AMPA-R, receptor ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil- 4-isoxazolpropiónico.

Los principales fármacos usados en clínica en el tratamiento del TDAH son tres: a) anfetaminas; b) metilfenidato; y c) atomoxetina. Estos compuestos tienen mecanismos de acción diferentes a pesar de que los tres actúan, en mayor o menor medida, en los sistemas de monoaminas, sobre todo sobre las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas. Las anfetaminas y el metilfenidato son psicoestimulantes típicos, mientras que la atomoxetina no se considera de la misma manera, ya que no produce los efectos simpaticomiméticos de los primeros.

Fármacos psicoestimulantes

En general, los psicoestimulantes son sustancias estructural y funcionalmente parecidas a aquellas (adrenalina, noradrenalina) que participan en la actividad simpática autónoma, por lo que también se las denomina simpaticomiméticas (Mycek, Harvey & Champe, 2007). Los psicoestimulantes, en sujetos sanos, incrementan el grado de actividad motora y alertamiento y causan un efecto placentero que contrarresta el cansancio y pueden generar estados eufóricos (Berridge, 2006). Estos cambios cognitivos, motores y afectivos suceden debido a su capacidad de aumentar la cantidad de dopamina (DA) y otros neurotransmisores, como noradrenalina (NE) y serotonina (5-HT) en el espacio extracelular de la sinapsis neuronal, además de que también estimulan o potencian la actividad simpática periférica, con efectos tales como el aumento de la frecuencia cardiaca, la presión arterial, elevación de la temperatura corporal e insomnio, entre otros (Berman, 2009; Iversen, 2006).

Por su mecanismo de acción, se puede considerar que hay dos tipos de psicoestimulantes: a) los que facilitan la liberación de monoaminas biogénicas (anfetaminas y metanfetaminas) y b) los bloqueadores de su recaptura (metilfenidato y cocaína). Aunque desde luego ambos tipos tienen mecanismos de acción diferente en el nivel celular, sus efectos sobre la conducta parecen deberse en particular a los cambios de la concentración y neurotransmisión de DA (Riddle, Fleckenstein, & Hanson, 2005).

Anfetaminas

Las anfetaminas fueron los primeros fármacos psicoestimulantes que se usaron, a partir de 1937, para tratar el TDAH. Las anfetaminas son aminas aromáticas con estructura química parecida a la de la DA y la NA, que actúan como agonistas adrenérgicos sobre el sistema nervioso autónomo simpático e inducen de manera indirecta la liberación de estas monoaminas biogénicas y por ende incrementan su concentración extracelular (Mycek *et al.*, 2007).

El mecanismo de acción de las anfetaminas ocurre por su unión a las proteínas presinápticas de recaptura de DA, NE y 5-HT, al actuar como un ligando competitivo; sus efectos conductuales se observan sobre todo por su acción sobre la recaptura de DA (Berman, 2009). Las anfetaminas alteran en términos estructurales y funcionales a la proteína transportadora de dopamina (DAT) y producen un desequilibrio en su neuromodulación. El DAT se encarga de reingresar ciertas cantidades de DA ya liberadas en la hendidura sináptica de la neurona para modular su acción sobre la membrana postsináptica. De modo inicial, las anfetaminas se unen al DAT e inhiben de manera competitiva la recaptura del neurotransmisor lo que produce un flujo inverso de DA a través de la membrana que provoca una acumulación inadecuada de este neurotransmisor, tanto en la hendidura sináptica como en el citosol de la neurona presináptica (Berman, 2009; Williams & Gali, 2006). El acoplamiento de la anfetamina al DAT, que al principio estaba estructuralmente

dispuesto hacia la parte externa de la membrana, provoca un cambio conformacional en él y lo reorienta hacia el interior de la membrana del botón sináptico; en esta posición captura a la DA intracelular, rota de nueva cuenta hacia fuera de la membrana y libera la DA a la sinapsis (Williams & Gali, 2006). Este desequilibrio dopaminérgico en la sinapsis también afecta al transportador vesicular de monoaminas (VMT-2) y altera el almacenamiento y redistribución de DA en las vesículas (Riddle *et al.*, 2005). Las anfetaminas producen la liberación de la DA desde la vesícula al citosol e incrementan en grado considerable la concentración del neurotransmisor en la terminal nerviosa tras inducir una gran difusión de DA hacia la hendidura sináptica (Riddle *et al.*, 2005).

De forma adicional, las anfetaminas pueden amplificar tanto la liberación fásica como la tónica de DA, tal vez por cambios iónicos o procesos de fosforilación que aún no son claros (Mycek *et al.*, 2007). Estos mecanismos de acción también afectan la liberación de noradrenalina y serotonina, aunque en menor medida en comparación con el efecto sobre DA.

Por último, las anfetaminas inhiben a las enzimas degradadoras de monoaminas, las monoaminooxidasas A y B (MAO-A y MAO-B), lo cual favorece aún más la acumulación de DA en la sinapsis. Es evidente que la inhibición de la MAO-A y MAO-B también altera la regulación de NE y 5-HT (Iversen, 2006).

Aunque no se ha entendido por completo el mecanismo de acción de las anfetaminas, se considera que mejoran los síntomas del TDAH entre el 55 y 70% de los casos (Berman, 2009). Los fármacos anfetamínicos utilizados en clínica para el TDAH son dos. El primero es una mezcla de sacarato de dextroanfetamina, sulfato de dextroanfetamina, aspartato racémico dextrógiro y sulfato racémico dextrógiro de anfetamina. Este fármaco fue aprobado en 1996 para su uso en el tratamiento del TDAH y la narcolepsia. Dicha mezcla tiene dos formas de presentación, la de acción inmediata y la de acción retardada (Berman, 2009), esta última no disponible en México.

El mesilato de lisdexanfetemina es el segundo fármaco derivado anfetamínico usado en clínica para el tratamiento del TDAH; es un profármaco conformado de dextroanfetamina unida al aminoácido esencial lisina. Un profármaco es aquel en el cual la sal activa se une a una biomolécula, en este caso un aminoácido, que inactiva su efecto hasta que el sistema digestivo la separa del aminoácido. En el caso del mesilato de lisdexanfetemina, tal mecanismo produce una lenta digestión y absorción de la sal activa y produce una farmacocinética más lenta hasta ejercer efectos a más largo plazo y menos potencial adictivo (Riddle *et al.*, 2005). Recibió aprobación en Estados Unidos en el 2008 y tampoco está disponible en México. Se ha utilizado también en adultos con buenos resultados, aunque hace falta más investigación para determinar sus efectos en diferentes edades.

Metilfenidato

El metilfenidato se empezó a prescribir a niños con TDAH en 1961 y aún es en la actualidad el fármaco de primera elección para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, ya que ha mostrado ser eficaz en un 75% de los casos (Buitelaar, 2010; Lapinsky, 2011; Volkow *et al.*, 2001).

El mecanismo neural específico por el cual el metilfenidato (MP) ayuda a mejorar las conductas alteradas del TDAH no se comprende del todo; sin embargo, al aumentar la neurotransmisión de DA y NE en la corteza prefrontal, se cree que optimiza su función al incidir sobre la esfera conductual y cognitiva de los pacientes de TDAH (Berridge, 2006).

Si bien el metilfenidato es un psicoestimulante como la anfetamina, no provoca la liberación directa de DA y NA en el espacio intersináptico y, a diferencia de la anfetamina, inhibe la recaptura de los neurotransmisores DA y NE (DAT y NET, respectivamente), aunque también se ha informado que puede influir en el transportador de 5-HT y glutamato (Lapinsky, 2011; Volkow *et al.*, 1998). El bloqueo del DAT por metilfenidato produce un incremento de la concentración extracelular de DA debido a que ésta no puede recapturarse al citosol de la terminal presináptica; al mismo tiempo, activa a los receptores presinápticos y atenúa la liberación de DA en respuesta a la activación fásica de las células DA. Dicho bloqueo sobrepasa los efectos inhibitorios por la activación de los autorreceptores y provoca un efecto neto de acumulación de DA mayor, en proporción a la que se libera.

En términos clínicos, se utilizan dosis bajas de MP que son suficientes para elevar la concentración de DA extracelular y conseguir mejorar los síntomas del TDAH (Volkow *et al.*, 2001). En condiciones normales, con descarga masiva de las neuronas DA se induce la liberación de una gran cantidad de DA, gran parte de la cual se capta con rapidez por los DAT antes de unirse a los receptores postsinápticos, de tal modo que se modula así la concentración extrasináptica de DA (Kitayama, 2005).

Debido a que existen abundantes receptores de DA y NE en diversas áreas cerebrales, el metilfenidato puede afectar otras funciones y producir efectos secundarios, tanto en el corto como en el largo plazo. Entre ellos pueden mencionarse los siguientes:

1. Insomnio: cuando éste se presenta, se debe determinar que los trastornos de sueño son más bien un efecto de la disfunción neurológica del TDAH u otra enfermedad coexistente, y no secundarios al efecto del tratamiento con MP. Por el contrario, diversos estudios han revelado que las dosis adecuadas de MP no alteran de forma significativa el sueño de los pacientes (Owens, Maxim, Nobile, McGuinn & Msall, 2000; Van Der Heijden, Marcel & Gunning, 2006; Stein, 2003).
2. Ingestión de alimento y crecimiento: el tratamiento con MP parece afectar el apetito y por lo tanto el peso y estatura de los niños durante los primeros seis meses de tratamiento; algunos estudios han comunicado una disminución de casi 86% en el ritmo de crecimiento en comparación con la estatura media corregida para la edad y un decremento aproximado de 76% del peso de los controles; no obstante, se ha observado en estas investigaciones que el efecto del MP sobre el apetito y el crecimiento es temporal y que al retirar el fármaco el paciente puede recuperar su peso y talla normales (Wilens *et al.*, 2003; Rapport & Moffitt, 2002).
3. Tics: es frecuente que exista algún tipo de tics vinculado con el TDAH; por lo regular, los niños con estos signos mejoran con el MP. Palumbo (2004) describe que pueden aparecer tics en niños con TDAH bajo tratamiento, incluso si no se ha presentado antes; no obstante, su frecuencia es baja, cercana a 1.7%, por lo que se concluye que la incidencia de tics causados por el MP es poco significativa.
4. Riesgo cardiovascular: a pesar de que es evidente que los fármacos simpaticomiméticos como el MP elevan la frecuencia cardiaca y la presión arterial, varios estudios han concluido que, bajo dosis clínicas recomendadas y controladas, dichos efectos autónomos son poco significativos y transitorios (Wilens *et al.*, 2003). La *Academy of Child and Adolescent Psychiatry* y la *American Academy of Pediatrics* concluyeron que la incidencia de episodios cardiacos letales que se han presentado en pacientes medicados

con MP no es mayor a dicha incidencia en la población en general para cada grupo de edad (Buitelaar, 2010).

5. Alteraciones psiquiátricas: se han descrito casos en niños y adolescentes con TDAH que presentan brotes psicóticos o maniacos con síntomas alucinatorios, pensamientos delirantes o manías. Si bien es cierto que el uso de cualquier fármaco psicoestimulante tiene el potencial de producir este tipo de conductas, son raros los casos y por lo regular se observan en pacientes con algún padecimiento psiquiátrico preexistente o coexistente. Las psicopatologías que se han identificado como comorbilidad del TDAH son trastornos de la conducta (como el de oposición desafiante), depresión, ansiedad, síndrome bipolar, problemas de aprendizaje, síndrome de Tourette, y el síndrome de personalidad limítrofe. En pacientes con TDAH sin algún otro padecimiento coexistente, rara vez se presenta algún tipo de brote psicótico (Fischer *et al.*, 2007; Buitelaar, 2010).
6. Adicciones: debido a que la farmacodinamia del MP es similar a la de la cocaína, existe una gran preocupación por el uso del MP en niños con TDAH. En varios estudios se ha demostrado que al incrementar la actividad DA mediante el MP se regulan en gran medida los trastornos de conducta característicos del TDAH (Stein *et al.*, 2003), situación que no sucede en niños y adolescentes que no padecen este trastorno. Existe una cantidad considerable de estudios a lo largo de la historia del uso del MP que validan su uso seguro, ya que al administrarlo de forma adecuada con un diagnóstico claro del TDAH, y en dosis clínicas controladas, no hay evidencia de que un paciente pueda adquirir una adicción a sustancias ilícitas, al menos atribuible al uso del fármaco.

El metilfenidato, de la misma manera que la cocaína, bloquea la recaptura de DA, NE y, en menor proporción, de 5-HT, tras unirse a sus respectivas proteínas transportadoras. La cocaína parece unirse a un sitio diferente al de la unión de DA en la proteína de recaptura y al parecer modifica la actividad moduladora de los canales iónicos relacionados con dichas proteínas, en particular del sodio (Na^+) (Chen, Trowbridge & Justice, 1999). Hasta la fecha, no se ha encontrado si el MP tiene el mismo mecanismo de acción que la cocaína; sin embargo, varios estudios en animales y seres humanos indican que el mecanismo de bloqueo del MP es muy similar en ambos psicoestimulantes, aunque se han podido determinar algunas diferencias en su farmacodinamia y farmacocinética (Tilley & Gu, 2008; Volkow, 1998). La primera gran diferencia es que el MP eleva en menor proporción y en menor tiempo la DA extracelular en comparación con la cocaína, lo cual se debe en buena medida a la vía de administración. El MP se prescribe en forma oral y tiene una farmacocinética más lenta que el uso intranasal de la cocaína o por inhalación del *crack*. Este hecho lo avalan algunas investigaciones en las que se administra MP por vía parenteral a ratas y se observa una farmacocinética diferente a la de su administración oral; la primera es más parecida a la de la cocaína. Otra diferencia encontrada entre el MP y la cocaína radica en el hecho de que esta última altera de forma significativa la recaptura de 5-HT, mientras que el MP ha mostrado no tener un efecto notorio sobre este neurotransmisor (Haile, Kosten & Kosten, 2009; Han & Gu, 2006; Spencer, 2006). Por otro lado, debido a que el MP bloquea al DAT y NET, se ha propuesto su uso para efectos de protección en la sensibilización por el uso de cocaína. Wilens *et al.*, (2003) realizaron un metaanálisis a partir de seis estudios con niños medicados con MP a los cuales se les dio seguimiento hasta la adolescencia y vida adulta temprana. Estos investigadores demostraron que el

tratamiento temprano con MP, más que representar un riesgo, parece ser protector para la adicción a sustancias de abuso.

Atomoxetina

La atomoxetina (ATX) es el primer fármaco no estimulante disponible para el tratamiento del TDAH, no sólo en niños y adolescentes sino también en adultos.

La ATX es un potente inhibidor específico de la recaptura de NE que bloquea directamente a la proteína transportadora de NE y parece tener muy poca afinidad con otros sistemas de neurotransmisión (muscarínico, colinérgico, serotoninérgico, dopaminérgico o receptores adrenérgicos α_1 y α_2), por lo que tiene un efecto insignificante sobre el sistema autónomo (Spencer *et al.*, 1998). A pesar de su especificidad, la ATX puede incrementar las concentraciones de DA extracelular en respuesta al bloqueo de NET y la posterior elevación de NE corteza prefrontal, pero no en el núcleo accumbens, el estriado y otras estructuras que intervienen en el sistema de recompensa, razón por la cual no se considera un psicoestimulante (Bymaster *et al.*, 2002).

Diversos estudios han mostrado que el sistema noradrenérgico participa de forma amplia en los procesos de atención sostenida, memoria de trabajo, aprendizaje y respuestas adaptativas, por lo que la ATX mejora los síntomas del TDAH al potenciar la neurotransmisión de NE, con las ventajas de ser un fármaco de acción prolongada que sólo se toma una vez al día y que no tiene ninguna propiedad adictiva (Bymaster *et al.*, 2002; Ledbetter, 2006; Swanson *et al.*, 2006).

Ledbetter (2006) integró una serie de estudios que se han realizado para probar la eficacia de la ATX en el tratamiento del TDAH. En la mayor parte de los informes se asevera que este fármaco es muy eficaz en la disminución de los síntomas de este trastorno en todos los grupos de edad. Además de no ser un fármaco estimulante, la atomoxetina ha mostrado tener buenos resultados dosis-respuesta, en tratamientos de largo plazo en dosis de 1.2 a 1.8 mg/kg al día con buena tolerancia, un alto grado de seguridad y efectos secundarios mínimos (Michelson *et al.*, 2001).

Los efectos secundarios que se han comunicado incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal, náusea, vómito, apetito disminuido, pérdida de peso, irritabilidad, insomnio y sedación. En adultos se ha notificado retención urinaria, disfunción eréctil, dismenorrea y disminución de la libido. Con mucho menos frecuencia ha habido informes aislados de daño hepático, aparición de tics, los cuales cesan al suspender el tratamiento. Se ha registrado un solo caso de sobredosis en una adolescente que ingirió 1 200 mg de ATX (equivalentes a una dosis de 22 mg/kg al día), quien sufrió una crisis epiléptica generalizada y taquicardia, que se resolvió en dos días (Ledbetter, 2006).

Por último, es importante mencionar que la ATX se metaboliza por medio del sistema hepático CYP2D6, y por lo tanto puede interactuar con el metabolismo de otros fármacos, razón por la cual se debe evitar combinar su consumo con citalopram, escitalopram, bupropión, sertralina, clorpromazina, hidroxizina y clomipramina (Ledbetter, 2006).

CONCLUSIONES

Es claro que el uso clínico de fármacos psicoestimulantes ha representado un gran beneficio para los pacientes con TDAH, lo cual genera una mejor calidad de vida. También es

evidente que un adecuado diagnóstico del trastorno es indispensable, dado que la prescripción inadecuada de drogas que pueden tener un potencial adictivo, en sujetos cuyo sustrato neurofuncional no es el que corresponde a la farmacodinamia del fármaco, puede producir efectos nocivos de diferente naturaleza. Por otra parte, hay que considerar que el tratamiento del TDAH no se restringe a su terapia farmacológica, ya que está documentado que resulta de gran beneficio su complemento con terapias conductuales, neuropsicológicas, supervisión médica del estado general de salud del individuo y por supuesto el apoyo familiar supervisado por profesionales.

REFERENCIAS

Arce, E. & Santisteban, C. (2006). Impulsivity: a review. *Psicothema*, 18 (2), 213-220.

Berger, D., & Sagvolden, T. (1998). Sex differences in operant discrimination behavior in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioral Brain Research*, 94, 73-82.

Berridge, C., Delvilbiss, D.M., Andrzejewski, M.E., Arnsten, F.T., Kelley, A.E., Schmeicher, B., et al. (2006). Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the PFC at low doses that enhance cognitive function. *Biology Psychiatry*, 60, 1111-1120.

Berman, S.M., Kuczenski, R., McCracken, & London, E. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: A review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123-142.

Buitelaar, J.,& Medori, R. (2010). Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 325–340 .

Bymaster, F.P., Katner, J., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., et al. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: apotential mechanism for efficacy in Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27, 699–711 .

Chen, N., Trowbridge, C., & Justice, J. (1999). Cationic modulation of human dopamine transporter: dopamine uptake and inhibition of uptake. *Jorunal of Pharmacology and Exper Therapy;* 290(3), 940-949.

Choong, K., & Shen, R.Y. (2004). Methylphenidate restores ventral tegmental area dopamine neuron activity in prenatal ethanol-exposed rats by augmenting dopamine neurotransmission. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309 (2), 444–451.

Fischer, A.G., Bau, C.H., Grevet, E., Salgado, C., Victor, M., Kalil, K., et al. (2007). The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *Journal of Psychiatry Research* 41(12), 991–996.

Haile, C., Kosten, T., & Kosten, T.(2009). Pharmacogenetic treatments for drugaddiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35(3),161–177.

Han, D., & Gu, H. (2006). Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacology*, 6(6), 1-7.

Hausknecht, K., Acheson, A., Farrar, A.M., Kieres, A.K., Shen, R.Y., & Richards, J.B. (2005). Prenatal alcohol exposure causes attention deficits in male rats. *Behavioral Neuroscience*, 119 (1), 302–310.

Hess, E., Collins, K., & Wilson, M. (1996). Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *The Journal of Neuroscience*, 16(9), 3104-3111.

Iversen, L. (2006). Neurotransmitter transporters and their impact on the development. *British Journal of Pharmacology, 147,S82–S88* .

Jensen, V., Rinholm, J.E., Johansen, T., Medin, T., Storm-Mathisen, J., Sagvolden, T., et al. (2009). N-Methyl-d-Aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Neuroscience*, 158, 353-364.

Kitayama, S., & Sogawa, C. (2005). Regulated expression and function of the somatodendritic. *Jorunal of Pharmacology Sciences, 99, 121 – 127* .

Lapinsky, D., Velagaleti, R., Yarravarapu, N., Liu, Y., Huang, Y., Surratt, C., et al.(2011). Azido-iodo-N-benzyl derivatives of threo-methylphenidate (Ritalin,Concerta): Rational design, synthesis, pharmacological evaluation, and dopamine transporter photoaffinity labeling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 504–512 .

Ledbetter, M. (2006). Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 455–466 .

Leo, D., Sorrentino, E., Volpicelli, F., Eyman, M., Greco, D., Viggiano, D., et al. (2003). Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 27, 661-669.

Masuo, Y., Ishido, M., Morita., & M., Oka, S. (2004). Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats. *Neural plasticity*, 11 (1-2), 59-76.

Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Salle, F., et al.,& The Atomoxetine ADHD study. (2001). Atomoxetine in the treatment of children and adolscents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled dose-response study. *Pediatrics, 108:e83* .

Moran-Gates, T., Zhang, K., Baldessarini, R., & Frank I. (2005). Atomoxetine blocks motor hyperactivity in neonatal 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 439–444.

Muir, J. (1996). Attention and stimulus processing in the rat. *Cognitive Brain Research, 3 215-225.*

Muñoz-Villegas, P., & Juárez, J. (2010). Actividad locomotriz, conducta impulsiva y niveles de dopamina en núcleo accumbens y corteza prefrontal en ratas prenatalmente expuestas al alcohol. Tesis de maestría, impresión y publicación para titulación. Universidad de Guadalajara.

Mycek, M., Harvey, R., & Champe, P. (2007). *Farmacología.*(H. R. PC, Ed.) México: Mac Graw Hill.

Owens, J., Maxim, R., Nobile, C., McGuinn, M., & Msall, M. (2000). Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, 154(6)*, 549-55.

Palumbo, D., Spencer, T., Lynch, J., Co-Chien, H. & Faraone, S. (2004). Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *Journal of Children and Adolescence Psychopharmacology, 14:185–194*

Rapport, M., & Moffitt, C. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clinical Psychology Review, 22, 1107–1131* .

Riddle, E., Fleckenstein, A., & Hanson, G. (2005). Role of Monoamine Transporters in Mediating Psychostimulant Effects. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, 7 (4)*, E847-E851.

Ruocco, L., de Souza Silva, M., Topic, B., Mattern, C., Huston, J., & Sadile, A. G. (2009). Intranasal application of dopamine reduces activity and improves attention in Naples High Excitability rats that feature the mesocortical variant of ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 693–70.

Ruocco, L.A., Carnevale, U.A.G., Treno, C., Sadile, A.G., Melisi, D., Arra, C., et al. (2010). Prepuberal subchronic methylphenidate and atomoxetine induce different long-term effects on adult behavioral and forebrain dopamine, norepinephrine and serotonin in Naples High-Excitability rats. *Behavioral Brain Research, 210, 99-106.*

Russel, V. (2007). Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods*, 161, 185-198.

Sagvolden, T., Russell, V., Aase, H., Johansen, E., & Farshbaf, M. (2005). Rodent Models of Attention-Deficit/Hyperactivity. *Society of Biological Psychiatry*, 57, 1239–1247.

Siesser, W., Zhao, J., Miller, L.R., Cheng S-Y., & McDonald, M.P. (2006). Transgenic mice expressing a human mutant b1 thyroid receptor are hyperactive, impulsive, and inattentive. *Genes, Brain and Behavior*, 5, 282–297.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Prince, J., Hatch, M., Jones, J., et al. (1998). Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivit disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155:693–695.

Spencer, T., Biederman, J., Ciccone, P., Madras, B., Dougherty, D., Bonab, A., et al. (2006). PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry, 163, 387–395* .

Stein, M, Sarampote, C., Waldman, I., Robb, A., Conlon, C., Pearl, P., et al. (2003). A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics, 112(5), e404*-e413.

Swanson, C., Perry, K., Koch-Krueger, S., Katner, J., Svensson, K., & Bymaster, F. (2006). Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology, 50, 755-760.*

Tang,C., & Nakazawa, M. (2005) Neonatal novelty exposure ameliorates anoxia-induced hyperactivity in the open field. *Behavioural Brain Research*, 163, 1–9.

Tilley, M., & Gu, H. (2008). The effects of Methylphenidate on Knockin Mice with a methylphenidate-Resistant dopamine transporter. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 327(2), 554-560* .

Uhl, G., Hall, F., & Sora, I. (2002). Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Molecular Psychiatry,7,21–26* .

Uylings, H., Groenewegen, H, & Kolb, B.(2003). Do rats have prefrontal cortex? *Behavioral Brain Research*, 146, 3-17.

van Den Bergh, F.S., Bloemarts, E., Chan, J.S., Groenink, L., Olivier, B., & Oosting, R.S. (2006). Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 83, 380–390.

van Der Heijden, K., Marcel, M., & Gunning, W. (2006). Sleep hygiene and actigraphically evaluated sleep characteristics in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of Sleep Research, 15*, 55-62.

Viggiano, D., Vallone, D., Welzl, H., & Sadile, A.G. (2002). The Naples High- and Low-Excitability rats: selective breeding, behavioral profile, morphometry, and molecular biology of the mesocortical dopamine system. *Behavior Genetics*, 32 (5), 315-333.

Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J., & Gerasimov, M. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase. *Journal of Neuroscience*, 21(2), RC21.

Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Gatley, S., Logan, J., Ding, Y., et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain. *American Journal of Psychiatry, 155, 1325–1331* .

Wang, J., Haj-Dahmane, S., & Shen, R-Y. (2006). Effects of prenatal ethanol exposure on the excitability of ventral tegmental area dopamine neurons in vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319(2), 857–863.

Wilens, T., Pelham, W., Stein, M., Conners, C., Abikoff, H., Atkins, M., et al. (2003). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *Journal Academy of Child & Adolescent Psychiatry 42, 424–433* .

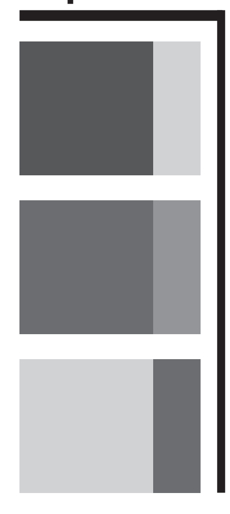
Wilens, T., Faraone, S., Biederman, J., & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179–185 .

Williams, J., & Gali, A. (2006). The dopamine transporter: avigilant border control. *Hand Book of Experimental Pharmachology, 175, 215–232* .

Wu, N., Cepeda, C., Zhuang, X., & Levine, M. (2007). Altered corticostriatal neurotransmission and modulation in dopamine transporter Knock-Down mice. *Journal of Neurophysiology*, 98, 423-432.

Zhuang, X., Oosting, R.S., Jones, S., Gainetdinov, R., Miller G., Caron, M., et al. (2001). Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proceedings of National Academy of Science*, 98, 4, 1982-1987.

Capítulo 11



Relación entre el comportamiento suicida y las adicciones

Luis Miguel Sánchez Loyo y Julieta Ramos Loyo

INTRODUCCIÓN

En México se observa una tendencia ascendente en el abuso del consumo de alcohol y drogas ilegales. A principios de la década de 1990, el 23% de la población aceptó haber consumido alcohol en exceso de manera eventual y más de 5 millones de adolescentes mexicanos se consideraban bebedores sociales (Tapia Conyer, Cravioto, De la Rosa, Kuri & Gómez Dantés, 1995). En el año 2008 se identificó que cerca de 27 millones de mexicanos de 12 a 65 años abusaban del alcohol y 4 millones eran bebedores consuetudinarios (Encuesta Nacional de Adicciones, ENA 2008).

En cuanto al consumo de drogas ilegales, en el decenio de 1990, poco menos de 2 millones de mexicanos habían aceptado haber abusado de ellas (Tapia Conyer *et al.*, 1995). La ENA (2008) señaló que un 5.2% de la población entre los 12 y 65 consumió algún tipo de droga ilegal, lo que representaba más de 3 millones de personas. De esta forma, es claro que existe una tendencia en la población a incrementar el consumo de alcohol y drogas ilícitas.

Por otra parte, México se ubica entre los países con mayor aumento de las tasas de suicidio en los últimos años. En el año 1970, la tasa de muerte por suicidio era de 1.13 por 100 000 habitantes y en el 2007 pasó a 4.12 (Borges, Orozco, Benjet & Medina, 2010). El consumo y abuso del alcohol y las drogas ilegales se han considerado como el segundo factor de riesgo para presentar conductas suicidas, después de la depresión (Hawton, Haw, Houston, & Towsend, 2002). Sin embargo, no queda clara la relación entre el consumo y abuso de sustancias y las conductas suicidas, ni las bases neurales subyacentes a ambas, o su interacción.

RELACIÓN ENTRE CONDUCTAS SUICIDAS Y ABUSO/ DEPENDENCIA AL ALCOHOL O DROGAS

El comportamiento suicida incluye un amplio espectro de conductas descriptibles de acuerdo con su objetivo y letalidad, desde los pensamientos acerca de quitarse la vida, la planeación suicida, la obtención de los medios para hacerlo y el intento de suicidio hasta el suicidio perpetrado (Organización Mundial de la Salud, 2002). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (2005) puntualizó que los factores de riesgo para que se cometa un acto o un intento suicida son muy complejos y se influyen de modo recíproco.

Se ha reconocido la relación de las conductas suicidas con algunas enfermedades mentales, en particular la depresión y la esquizofrenia (Beautrais, 2000; Fortune, Seymour & Lambie, 2005; Mann *et al.*, 2005), así como con algunos trastornos de la personalidad (Chapman, Specht & Celluci, 2005; Fortune *et al.*, 2005; Herrera, Dahlblom, Dahlgren & Kullgren, 2005).

Son diversos los aspectos sociodemográficos vinculados con las conductas suicidas, entre ellos la precariedad económica, que dificulta cubrir las necesidades básicas de supervivencia (Beautrais, 2000; Fergusson, Woodward & Horwood, 2000; Ruangkanchanasetr, Plitponkarnpim, Hetrakul & Kongsakon, 2005; Tomori, Kienhorst, Wilde & van den Bout, 2001); los antecedentes de tentativa suicida personales o familiares (Campo *et al.*, 2003; Hawton *et al.*, 2002; Qin, Agerbo & Mortensen, 2002); la exposición a sucesos estresantes durante la infancia o la adolescencia, como la pérdida de un ser querido (Campo *et al.*, 2003; Fergusson *et al.*, 2000; Herrera *et al.*, 2005; Tomori *et al.*, 2001; Yang & Yang, 2000; Wagner, Silverman & Martin, 2003); ser víctima de abuso sexual (Fortune *et al.*, 2005) o abuso físico y emocional (Beautrais, 2000; Chapman *et al.*, 2005; Fortune *et al.*, 2005; Mann *et al.*, 2005; Wagner, Cole & Schwartzman, 1995); y el bajo rendimiento y la deserción escolares (Campo *et al.*, 2003; Gonzalez-Forteza, Berenzon-Gorn, Tello-Granados, Facio-Flores, & Medina-Mora, 1998). Mención aparte merece la relación entre las conductas suicidas y el abuso de drogas o alcohol de la persona que intenta suicidarse o sus familiares, ya que la probabilidad de un intento de suicidio se incrementa cuando la persona o sus padres padecen toxicomanías (Fortune *et al.*, 2005; Ruangkanchanasetr *et al.*, 2005; Yang y Yang, 2000).

La vinculación entre las conductas suicidas y el abuso de alcohol se ha señalado en diversos estudios. Por un lado, se ha considerado que el consumo abusivo del alcohol incrementa de 60 a 120 veces la probabilidad de cometer o intentar un suicidio (Sher, 2006). En un estudio de seguimiento, entre los 14 y 27 años se observó que el consumo de drogas ilícitas y alcohol incrementa en tres veces el riesgo de intentar suicidarse (Christoffersen, Poulsen & Nielsen, 2003). De igual manera, Rossow *et al.*, (1999), en un estudio longitudinal de 25 años, observaron que el abuso del alcohol incidía en el número de intentos de suicidio en hombres conscriptos, aunque no en los suicidios consumados.

Una variable a considerar de manera especial es la edad. Al revisar los factores de riesgo relacionados con los intentos de suicidio en jóvenes de 18 a 24 años captados en una sala de urgencias se observó que el abuso de alcohol y el tabaco son de los más relevantes (Donald, Dower, Correa-Velez & Jones, 2006). En especial, en jóvenes de 13 a 19 años se han vinculado los intentos de suicidio con intoxicaciones agudas de alcohol, aunque no así con su consumo crónico ni con el uso de drogas ilegales (Rossow, Grøholt & Wichstrøm, 2005). Wunderlich *et al.*, (2001) refirieron datos semejantes en jóvenes de 14 a 24 años

de edad y observaron que el abuso de alcohol y drogas es un factor de riesgo para presentar intentos suicidas en hombres, mas no en mujeres. Por el contrario, Sher (2006) considera que el efecto de la intoxicación aguda de alcohol es mayor en las mujeres, al incrementar el riesgo de intentar el suicidio. En México se ha comunicado que un 20% de los adolescentes con intento de suicidio alcanza los criterios establecidos en el DSM-IV para ser considerados con trastornos por sustancias y, en el caso de los mayores de edad, el porcentaje se eleva al 28% (Borges *et al.*, 2010).

En general, las evidencias señalan que el abuso del alcohol podría estar relacionado con las conductas suicidas en jóvenes, sobre todo en adolescentes. En este sentido, es importante señalar que en México el incremento del número de suicidios se observa en particular en jóvenes de 15 a 24 años; en el año 2007, el suicidio en estas edades representó el 28% del total de suicidios (Borges *et al.*, 2009). En la zona metropolitana de Guadalajara, de manera específica entre los años 2001 y 2005, el 48% de los intentos de suicidio se presentó entre estas mismas edades (Sánchez-Loyo & García de Alba, en prensa).

Con respecto a las adicciones y las conductas suicidas, en general, los estudios también señalan que cualquier tipo de adicción eleva el riesgo para presentar conductas suicidas. En alcohólicos se identificó que un 23.6% de ellos había intentado suicidarse, aunque se constataron diferencias en función del sexo, ya que este porcentaje fue del 42.5% en las mujeres, mientras que en los hombres fue del 18.6%. En otro estudio realizado en una población femenina con adicciones múltiples se observó que un 44% había intentado suicidarse en promedio 2.4 veces (Swift, Copeland & Hall, 1996).

Los puestos de socorro y áreas de urgencias son los puntos donde se atiende de forma inicial a los sobrevivientes de intentos de suicidio. En estos lugares se ha observado que el consumo de alcohol incrementa los intentos de suicidio en mujeres hasta 55% de los casos que ingresan, en comparación con 18% de quienes no tienen antecedentes de consumo de alcohol (Watson, Kershaw & Davies, 1991).

Al llevar a cabo el seguimiento de pacientes con múltiples intentos de suicidio recibidos en los servicios de urgencias en Australia, se advirtió que un 33% de los hombres y un 5% de las mujeres habían consumido alcohol antes de intentar el suicidio; 76% de los pacientes sufría trastornos psiquiátricos y además el 34% presentaba alcoholismo y el 27% farmacodependencia. Los autores concluyeron que el abuso de alcohol y drogas predice la reincidencia de las conductas suicidas en un lapso de 12 meses (Vajda & Steinbeck, 2000) y, asimismo, es importante considerar la interacción entre trastornos psiquiátricos y adicciones.

Bennett *et al.*, (2002) registraron durante un año el número de casos de ingresos por intento de suicidio a las salas de urgencias de tres hospitales en Nueva Zelanda y notificaron que el 29% de los pacientes había consumido alcohol y 4% había consumido drogas ilegales antes y durante el intento de suicidio.

Con base en los estudios mencionados, podría concluirse que existe una relación notoria entre el suicidio y el consumo y abuso de alcohol y drogas ilegales y que tal relación abarca dos dimensiones. Por una parte se identifica un consumo de alcohol o drogas en exceso antes del intento de suicidio, lo cual se ha señalado de forma amplia en las publicaciones. Esto podría deberse a que el consumo de sustancias genera un incremento de la impulsividad de los pacientes con intento de suicidio (Grunebaum *et al.*, 2005; Jimenez Genchi, Sentíes Castella & Ortega Soto, 1997) y propicia intentos de suicidio no planea-

dos (Wojnar *et al.*, 2009). Por otra parte, los trastornos de alcoholismo o farmacodependencia producen un deterioro paulatino y constante de los mecanismos de control cognitivo general, así como alteraciones en la regulación emocional, lo que incrementa con ello la aparición de conductas suicidas recurrentes, desde la ideación suicida hasta el suicido consumado, utilizando además medios suicidas más violentos que aquellas personas que no consumen drogas e intentan suicidarse (Pompili *et al.*, 2010). De igual modo, queda de manifiesto que existen características individuales, como la edad, el sexo y los antecedentes psiquiátricos, y socioculturales, ya que se reconocen diferencias entre países que contribuyen a la manifestación del comportamiento suicida.

Dado que todo comportamiento y sus alteraciones tienen como sustento el funcionamiento del sistema nervioso central, a continuación se revisan los estudios relacionados con las bases neurales del comportamiento suicida.

REDES NEURALES QUE INTERVIENEN EN LAS CONDUCTAS SUICIDAS Y LAS ADICCIONES

John Mann y un grupo de investigadores propusieron el modelo diátesis-estrés para explicar el comportamiento suicida desde una perspectiva neurobiológica, con base en la evidencia de alteraciones en el sistema hipotalámico pituitario adrenal (HPA), adrenérgico-noradrenérgico (A/NA) y serotoninérgico (SE) en pacientes suicidas (Mann, 2003; Mann, Waternaux, Haas & Malone, 1999).

En este modelo de diátesis-estrés, la diátesis se considera una predisposición o vulnerabilidad hacia la aparición de conductas suicidas; por otro lado, el estrés es la respuesta biopsicológica a un suceso percibido como peligroso por el sujeto. Se ha propuesto la coexistencia de una vulnerabilidad biológica y la presencia de un factor estresante que desencadena una serie de reacciones biológicas, cognitivas, emocionales y conductuales en los sujetos suicidas (Van Heeringen, 2001).

Se considera que la diátesis afecta a sistemas esenciales en el sistema nervioso, entre ellos el sistema SE, A/NA y el HPA, en los cuales las alteraciones en el sistema SE se consideran parte central de la conducta suicida. En particular, se han observado alteraciones en los receptores 5-HT1A y 5-HT2.

En el sistema nervioso, las áreas con mayores concentraciones de SE se encuentran en los núcleos del rafe localizados en el tallo cerebral. El núcleo del rafe medial proyecta fibras nerviosas hacia la corteza temporal medial y el hipocampo donde existen receptores 5HT1a; dichas áreas cerebrales participan en la resistencia a estresores psicosociales. Se ha observado que pacientes con intento suicida presentan una menor cantidad de sitios de transportadores presinápticos de SE en la corteza ventromedial prefrontal, el hipotálamo, la corteza occipital y el tallo cerebral, además de un incremento de receptores 5HT1a en la región ventral de la corteza prefrontal. Dicho incremento de los receptores 5HT1a podría representar un mecanismo compensatorio a la baja actividad de las neuronas serotoninérgicas (Escriba, Ozaita & García Sevilla, 2004; Mann, 2003). Otras evidencias sugieren una hipofuncionalidad del sistema SE, con disminución de las concentraciones de serotonina y de su principal metabolito (5HIAA) en el tallo cerebral, en pacientes con intentos de suicidio violentos (Mann, 2003).

Sin embargo, uno de los problemas en la interpretación de los hallazgos encontrados en relación con alteraciones del sistema SE de pacientes con intento suicida es que la disminución de su actividad se ha relacionado también con un incremento de los síntomas depresivos, así como con la aparición de conductas violentas, agresivas e impulsivas (Virkkunen, Goldman, Nielsen & Linnoila, 1995). Este tipo de problemas, tanto del estado de ánimo como de la conducta, se presenta también en muchas de las personas que consumen drogas, por lo que es difícil determinar si se encontraban presentes antes del consumo o son un efecto de él.

El sistema SE ha sido vinculado con el sistema NA y la capacidad de resistencia al estrés psicosocial. La exposición continua de los receptores 5TH1a a concentraciones elevadas de cortisol podría explicar una menor capacidad para resistir a estresores y causar episodios depresivos recurrentes. Se ha logrado generar estados semejantes a la depresión en animales de laboratorio mediante su exposición a estresores constantes, que impiden en el animal la huida o la lucha, de tal modo que se precipitan así reacciones depresivas que se revierten cuando se suministran fármacos que actúan en el sistema SE (Van Heeringen, 2001). En pacientes suicidas, las alteraciones en estos receptores 5TH1a se han relacionado con la depresión. En este sentido, uno de los factores de riesgo para iniciar el consumo de drogas son precisamente las situaciones ambientales adversas causantes de estrés crónico.

El sistema SE 5HT2, por su parte, emite proyecciones del núcleo del rafe dorsal a la corteza prefrontal y la amígdala. Estos receptores se relacionan junto con el sistema dopaminérgico con la desesperanza, la ansiedad (Van Heeringen, 2001) y sobre todo con las funciones ejecutivas como son el control de interferencia, la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones (Sánchez-Loyo, Martínez-Velázquez y Ramos-Loyo, en preparación). Algunos autores postulan la interacción entre el sistema SE y la impulsividad, es decir, las conductas suicidas tienen la mediación de la impulsividad, más que de una relación directa con las conductas suicidas *per se* (Carver, Johnson & Joorman, 2008; Lindström *et al.*, 2004).

En relación con el sistema NA, se han observado bajas concentraciones de noradrenalina en el tallo cerebral en pacientes suicidas (o con tentativa suicida). Lo anterior podría indicar un agotamiento del sistema NA por estrés constante, dado que los sujetos se sienten continuamente en peligro y tienen la necesidad de huir de los factores causales (Mann, 2003).

Los individuos que cometen intentos de suicidio presentan alteraciones cognitivas y emocionales, como una mayor atención selectiva hacia estímulos negativos, lo que produce un estado de ánimo de fracaso; un estado subjetivo de sentirse incapaz de afrontar estresores, lo que supone sentimientos de desesperanza; alteraciones de la memoria autobiográfica; pobres capacidades para la solución de problemas, junto con fallos para considerar aspectos potencialmente positivos en la solución de los problemas (Williams & Pollock, 2001). Asimismo, se ha observado en los pacientes suicidas una preferencia por permanecer distantes de las demás personas, desde el punto de vista emocional, escasa capacidad de depender de la recompensa como origen del bienestar emocional, evitación del contacto social; impulsividad general, sobre todo en los aspectos cognitivos o motores, así como alteraciones en la regulación de respuestas agresivas (Van Heeringen, 2001).

La diátesis en la conducta suicida se ha vinculado con aspectos genéticos y la exposición a situaciones de estrés intenso o crónico durante edades tempranas. Con referencia a los aspectos genéticos, se ha observado una mayor incidencia de conductas suicidas en sujetos con antecedentes familiares de suicidio (Mann *et al.*, 1999), incluidos los adultos

que fueron dados en adopción en su infancia después de la muerte por suicidio de alguno de sus padres (Mann, 2003). Las alteraciones se manifiestan en especial en el sistema serotoninérgico, lo cual se ha vinculado con dificultades en la capacidad para regular la agresión (Träskman-Bendz, Asberg, Bertilsson & Thoren, 1984). Familiares de pacientes suicidas han mostrado alteraciones subclínicas en la activación del eje HPA y en las funciones ejecutivas que intervienen en dar respuesta ante episodios de estrés psicosocial (McGirr *et al.*, 2010). Jokinen y Nordström (2008) encontraron hipercortisolemia en pacientes deprimidos con intento de suicidio en comparación con sujetos deprimidos sin intento de suicidio. La hiperactividad del eje HPA se ha observado con mayor frecuencia en personas que presentaron intentos (van Heeringen, Audenaert, Van de Wiele & Verstraete, 2000). Sin embargo, en un estudio de seguimiento de 12 años se reconocieron concentraciones disminuidas de cortisol en casos especiales de mujeres con tentativa suicida (Lindqvist, Isaksson, Träskman-Bendz & Brudin, 2008).

Respecto de la exposición a sucesos estresantes durante las primeras etapas de vida y su relación con el suicidio existen innumerables evidencias (Beautrais, 2000; Mann *et al.*, 2005). Se ha intentado establecer una relación entre el funcionamiento cognitivo y el afrontamiento al suceso. Los episodios negativos tempranos podrían causar baja autoestima, sentimientos de desesperanza y dificultades en la solución de problemas (Yang & Clum, 1996). Se han señalado etapas críticas en las cuales sobrevienen cambios en el desarrollo cerebral; en estas etapas existe mayor sensibilidad ante la exposición a situaciones de estrés elevado, con consecuencias para el desarrollo y funcionamiento de sistemas cerebrales, en particular de la corteza prefrontal (Krasnegor, Lyon & Goldman-Rakic, 1997; Van Heeringen, 2001). En este sentido, sentimientos de abandono y negligencia en la crianza durante la infancia y la adolescencia parecen relacionarse con una disminución de la actividad del eje HPA (Sunnqvist *et al.*, 2008). De este modo, la diátesis puede incrementarse y afectar la resistencia hacia estresores psicosociales; la manera de evaluar la situación es lo que desencadena las conductas suicidas y no el suceso mismo (Van Heeringen, 2001).

Como se mencionó, el segundo elemento en el modelo neurobiológico de John Mann es la exposición de la persona a un episodio estresante. La exposición a factores estresantes provoca una hiperreactividad del sistema HPA con un aumento de las concentraciones de cortisol en pacientes con conducta suicida (Van Herringen, 2001; Van Praag, 2001). En el sistema NA se han observado cantidades bajas de noradrenalina/adrenalina, sobre todo en pacientes con múltiples intentos de suicidio (Van Herringen, 2001).

Los individuos con conductas suicidas tienden a realizar una sobregeneralización del riesgo en distintas situaciones con base en aspectos culturales, por ejemplo en las discusiones familiares o los problemas económicos (Williams & Pollock, 2001). Los factores estresantes pueden ocasionar la aparición de episodios depresivos (Van Herringen, 2001), además de respuestas de ansiedad o agresión (Van Praag, 2001).

La diátesis-estrés se organiza en dos componentes: interacción social e inhibición conductual (Van Heeringen, 2001). La interacción social implica las reacciones ante modificaciones en el entorno y la contribución mediante los actos del sujeto a los cambios ambientales. Los pacientes suicidas se han identificado como más sensibles a ciertos sucesos o circunstancias. La manera en la que las personas procesan e interpretan la información relacionada con estos episodios los hace considerarlos como riesgosos, lo que puede causar, entre otras cosas, una ruptura de los vínculos socialmente significativos. Los sujetos

son altamente sensibles al fracaso, lo que afecta su desempeño en tareas de atención voluntaria.

La inhibición modula la respuesta conductual ante los problemas, en particular los interpersonales. Dicha modulación implica respuestas estratégicas ante los sucesos de la vida cotidiana. Cuando la inhibición no funciona de forma adecuada, se generan respuestas impulsivas y rápidas, en las cuales se evalúan sólo las consecuencias inmediatas. La inhibición depende de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico 5HT2 para el control de la impulsividad y la regulación de la agresión. Disfunciones en estos sistemas se vinculan con sentimientos de desesperanza y ansiedad, rasgos de personalidad de evitación, baja capacidad de autodirección y pobre reconocimiento personal. Los sujetos perciben que no es posible rescatarlos y se sienten atrapados. Se ven afectadas su memoria autobiográfica a corto plazo, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas que participan en la toma de decisiones necesarias para la resolución de problemas. La alteración de la inhibición es causa de las respuestas impulsivas ante estresores, lo que produce conductas agresivas y violentas relacionadas con el aumento de los comportamientos suicidas. Estas alteraciones en los procesos inhibitorios se han vinculado con una disfunción de la corteza prefrontal (Traskman-Bendz & Westrin, 2001, Van Heeringen, 2001; Williams y Pollock, 2001).

Jollant *et al.*, (2007) describieron alteraciones en las funciones ejecutivas de sujetos que intentaron suicidarse, en especial en aquellos que emplearon medios violentos para hacerlo. Estos individuos mostraron un peor desempeño en tareas de funciones ejecutivas en comparación con los pacientes con tentativas suicidas no violentas y sujetos sanos.

Es posible encontrar semejanzas entre las adicciones y las conductas suicidas, sea a nivel de los factores de riesgo, los problemas cognitivos, y los emocionales y conductuales, o a nivel de algunos mecanismos neurofisiológicos.

En el caso de las adicciones, también se ha propuesto la existencia de una predisposición genética, que podría estar relacionada con una disminución de los receptores D2 dopaminérgicos. Se cree que esta reducción podría estar vinculada con el "síndrome de déficit de la recompensa" que predispone a las conductas adictivas como un intento de compensar la sensación básica de malestar (Corominas, Roncero, Bruguera & Casas, 2007). El incremento de la dopamina, a través del consumo de drogas, estimula al núcleo accumbens y produce una sensación placentera. Sin embargo, el consumo crónico de las drogas genera una hipersensibilización dopaminérgica relacionada con las recaídas. En el núcleo accumbens, el alcohol inhibe la liberación presináptica del glutamato a través de mecanismos opioides y reduce la transmisión postsináptica glutamatérgica, lo cual afecta el comportamiento inhibitorio y la búsqueda de recompensa en los sujetos alcohólicos (Pompili *et al.*, 2010).

Tanto el alcohol como otras drogas alteran el funcionamiento de la corteza prefrontal. Por ejemplo, la adicción crónica a drogas como la cocaína o las anfetaminas puede generar cambios neuroadaptativos en los receptores D1 y D2 prefrontales. Estos cambios producen algunas de las alteraciones cognitivas presentes en sujetos adictos, como la falta de flexibilidad cognitiva y la dificultad para cambiar el foco de atención, lo que reduce la capacidad para visualizar posibles soluciones a los problemas, lo que causa una dicotomía entre encontrar una solución inmediata o cometer suicidio, además de alteraciones en otras funciones ejecutivas vinculadas con la regulación de la conducta. Se mencionaron ya las anomalías en los procesos inhibitorios que presentan los pacientes con intento de sui-

cidio, mediadas por disfunciones prefrontales, trastornos que se presentan también en individuos adictos. De esta forma, para los sujetos adictos es muy difícil regular su conducta y realizar el control inhibitorio de ésta. Una de las consecuencias de esta falta de inhibición es la impulsividad, así como también la facilitación en la aparición de pensamientos depresivos y sentimientos de desesperanza. Lo anterior provoca que los pacientes posean menos recursos para inhibir conductas autolesivas (Pompili *et al.*, 2010).

El consumo crónico de las drogas también genera cambios neuroplásticos en otros circuitos y estructuras cerebrales, entre ellas aquéllas vinculadas con el procesamiento emocional, como la amígdala, el núcleo accumbens, el cíngulo, el hipocampo, el hipotálamo, los ganglios basales y distintas regiones de la corteza prefrontal. Algunas de estas estructuras también presentan anormalidades en pacientes deprimidos (Bremner, 2002) y participan en sistemas de memoria, en particular de tipo emocional. Además, el consumo crónico produce cambios en los sistemas centrales del factor liberador de corticotropinas en la amígdala y potencia la actividad del sistema gabaérgico al modular la respuesta a la recompensa, así como la respuesta que interviene en el miedo y otros estados aversivos (Nestler, 2005; Pompili *et al.*, 2010). De esta forma, la adicción crónica supone no sólo fuertes memorias emocionales, sino trastornos emocionales como depresión, ansiedad, irritabilidad, conductas agresivas, miedo y, en general, problemas de la regulación emocional. El consumo de alcohol también induce la inhibición de receptores tipo NMDA al glutamato en la corteza cerebral y produce la reducción de noradrenalina y acetilcolina, tal vez vinculadas con la aparición de la depresión y las conductas suicidas (Pompili *et al.*, 2010). Este tipo de trastornos emocionales, como ya se ha mencionado, se encuentran también presentes en las personas que intentan suicidarse.

Por otra parte, en relación con el sistema SE, se han observado alteraciones en individuos que presentan comportamientos agresivos e impulsivos, lo cual es un predictor del inicio temprano de un trastorno adictivo al alcohol, así como de conductas suicidas entre alcohólicos. El alcohol actúa en los receptores 5-HT3 de SE, modula la función dopaminérgica en el área mesolímbica y regula las propiedades reforzadoras del alcohol en el área tegmental ventral (Pompili *et al.*, 2010).

De la misma forma, se ha identificado una reducción de las concentraciones de serotonina en la corteza prefrontal en sujetos alcohólicos y con pensamientos suicidas que podrían deteriorar su función inhibitoria. Al comparar a pacientes deprimidos con intento de suicidio y alcohólicos se encontraron menores cifras de CSF 5HIAA en los pacientes que intentaron suicidarse de forma violenta. En este sentido, Pompili *et al.*, (2010) consideran que los suicidas alcohólicos podrían tener alteraciones en la regulación de los receptores 5-HT1a en la corteza prefrontal ventral en respuesta al decremento de la transmisión serotoninérgica, lo cual podría elevar el riesgo de comportamientos suicidas.

Se han propuesto cuatro aspectos en la relación entre el consumo de alcohol y la conducta suicida: a) aumento del estrés, la desesperanza, la soledad y la depresión; b) facilitación de comportamientos agresivos, incluidas las conductas autolesivas; c) cambio en las expectativas individuales que coadyuvan a pasar de la ideación suicida a la acción; d) restricción en la atención e inhibición del uso de formas de afrontamiento efectivas (Pompili *et al.*, 2010).

De acuerdo con lo descrito con anterioridad, es posible relacionar las alteraciones neurofuncionales del suicidio y las adicciones, si se consideran diversos sistemas de neurotransmisión

como el serotoninérgico, el adrenérgico, el dopaminérgico e incluso el glutamatérgico, además de disfunciones en distintas estructuras cerebrales, en especial de la corteza prefrontal.

CONCLUSIONES

Los datos epidemiológicos indican una relación estadística entre las conductas adictivas y suicidas; las adicciones son el segundo factor de riesgo vinculado de forma más sólida con las conductas suicidas. En este sentido, es importante considerar la participación de variables como el sexo, la edad, la comorbilidad psiquiátrica, entre otras características individuales, además de los contextos socioambientales en el desarrollo de conductas adictivas o de intento suicida.

En el plano clínico, se observa que tanto los pacientes adictos como los que intentan suicidarse sufren alteraciones emocionales semejantes, sobre todo depresión, acompañada de sentimientos de ansiedad, desesperanza, hostilidad y rechazo social. De igual manera, ambos grupos tienen problemas en la regulación de su conducta e impulsividad y alteraciones en su sistema de recompensa.

Los problemas en la regulación de la conducta podrían tener como sustento los déficits encontrados a partir de estudios neuropsicológicos sobre el funcionamiento ejecutivo en los pacientes adictos y suicidas. Las funciones ejecutivas incluyen aspectos como inhibición conductual, flexibilidad mental, planeación y organización, entre otras cosas, que posibilitan la regulación de la conducta y de las emociones en un contexto social.

Todas las alteraciones clínicas, conductuales y de los procesos neuropsicológicos tienen su referente en cambios de la interacción de diversos sistemas de neurotransmisión en el sistema nervioso central, en particular del serotoninérgico y el dopaminérgico.

Es necesario realizar estudios clínicos más controlados para establecer el tipo de vínculo subyacente entre las conductas adictivas y las suicidas en subgrupos por sexo, edad, tiempo de consumo y comorbilidad relacionada con la conducta suicida o la adicción, que ayuden a prever la posible aparición de un intento de suicidio e instituir mecanismos de prevención y tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS

Beautrais, A. (2000). Risk factors for suicide and attempted suicide among young people. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 3, 420-436.

Bennett, S., Coggan, C., Hooper, R., Lovell, C., & Adams, P. (2002). Presentation by youth to Auckland Emergency Departments following a suicide attempt. *International Journal of Mental Health Nursing*, 11: 144-153.

Borges, G., Orozco, M., Benjet, C., & Medina-Mora, M.E. (2010). Suicidio y conductas suicidas en México: Retrospectiva y situación actual. *Salud Pública de México*, 52, 292-304.

Borges, G., Medina-Mora, M.E., Orozco, R., Ouéda, C., Villatoro, J., & Fleiz, C. (2009). Distribución y determinantes sociodemográficos de la conducta suicida en México. *Salud Mental* 23, 413-425.

Bremner, J.D. (2002). Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. *CNS Spectrums*, 7(2), 129-135.

Campo, G., Roa, A., Pérez, A., Salazar, O., Piragauta, C., López, L., et al. (2003). Intento de suicidio en niños menores de 14 años atendidos en el Hospital Universitario del Valle, Cali, *Colombia Médica*, 34 (1), 9-16.

Carver, C.S., Johnson, S.L., & Joorman, J. (2008). Serotonergic function, two models of self regulation, and vulnerability to depression: what depression has in common with impulsive aggression. *Psychological Bulletin*, 134(6), 912-943.
Chapman, A.L., Specht, M.W., & Cellucci, T. (2005). Factors associated with suicide attempts in female inmates: the hegemony of hopelessness. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 35(5), 558-569.
Christoffersen, M.N., Poulsen, H.D., & Nielsen, A. (2003). Attempted suicide among young people: risk factors in a prospective register based study of Danish children born in 1966. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 350-358.
Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44(1), 23-31.
Donald, M., Dower, J., Correa-Velez, I., & Jones, M. (2006). Risk and protective factor medically serious suicide attempts: a comparison of hospital-based with population-based samples of young adults. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 87-96.
Encuesta Nacional de Adicciones (2008). Secretaria de Salud México, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos.
Escriba, P.V., Ozaita, A., & García Sevilla, J.A. (2004). Increased mRNA expression of α2a-adrenoceptors, serotonin receptors and μ-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1512-1521.
Fergusson, L., Woodward, J., & Horwood, J. (2000). Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behavior during adolescence and early adulthood. *Psychological Medicine*, 30(1), 23-39.
Fortune, S., Seymour, F., & Lambie, I. (2005). Suicide behaviour in a clinical sample of children and adolescents in New Zealand. *New Zealand Journal of Psychology*, 34(3), 164-171.
González-Fortaleza, C., Berenzon-Gorn, S., Tello-Granados, M., Facio-Flores, D., & Medina-Mora, M.E. (1998). Ideación suicida y características asociadas en mujeres adolescentes. *Salud Pública México*, 40(5), 430-437.
Grunebaum, M.F., Keilp, J., Li, S., Ellis, S.P., Burke, A.K., Oquendo, M.A., & Mann, J. (2005). Symptom components of standard depression scales and past suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*, 87: 73–82.
Hawton, K., Haw, C., Houston, K., & Towsend, E. (2002). Family history of suicidal behaviour: prevalence and significance in deliberate self-harm patients. *Acta Pychiatrica Scandinavica*, 106 (5), 387-393.
Herrera, A., Dahlblom, K., Dahlgren, L., & Kullgren, G. (2005). Pathways to suicidal behaviour among adolescent girls in Nicaragua. *Social Science and Medicine*, 62(4), 805-814.
Jiménez Genchi, A., Sentíes Castella, H., & Ortega Soto, H.A. (1997). Asociación entre impulsividad y depresión en pacientes hospitalizados por intento suicida. *Salud Mental*, 5 (20): 36-41.
Jokinen, J., & Nordstöm, P. (2008). HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 116(1), 117-120.
Jokinen, J., & Nordstöm, P. (2008b). HPA axis hyperactivity as suicide predictor in elderly mood disorder inpatients. *Psychoneuroendrocrinology*, 33, 1387-1393.
Jollant, F., Guillaume, S., Jaussent, I., Castelnau, D., Malafosse, A., & Courtet, P. (2007). Impaired decision-making in suicide attempters may increase the risk of problems in affective relationships. *Journal of Affective Disorders*, 99, 59-62.
Krasnegor, N.A., Lyon, G.R., & Goldman-Rakic, P.S. (1997). *Development of the prefrontal cortex: evolution, neurobiology and behavior.* Baltimore, EUA: Paul H. Brooks.

Krug, E., Dahlberg, L., & Mercy, J. (2003). La violencia autoinflingida. En *Informe Mundial sobre la Violencia y la Salud* (pp. 199-225). Washington D.C: OPS.

Lindqvist, D., Isaksson, A., Träskman-Bendz, L., & Brundin, L. 2008. Salivary cortisol and suicidal behavior- A follow up study. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1061-1068.

Lindström, M.B., Ryding, E., Bosson, P., Ahnlide, J.A., Rosén, I.., & Träskman-Bendz, L. (2004). Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 295-300.

Mann, J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A. et al. (2005). Suicide prevention strategies A systematic Review. *JAMA*, 294(16), 2064-2074.

Mann, J., Waternaux, C., Haas, G., & Malone, K. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 181-189.

Mann, J.J. (2003) Neurobiology of suicidal behavior. *Nature Reviews Neurosciences*, 4, 819-828.

McGirr, A., Diaconu, G., Berlim, M.T., Pruessner, J.C., Sablé, R., Cabort, S., et al. (2010). Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive functions in individuals at risk for suicide. *Journal of Psychiatry Neurosciences*, 5(6), 399-408.

Murphy, G.E. (2001). Psychiatric aspects of suicidal behaviour: Substance abuse. En Hawton, K., y van Heeringen, K. (eds.) *The international handbook of suicide and attempted suicide*. England: John Wiley & Sons Ltd.

Nestler, E.J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience* 8, 1445-1449.

Organización Mundial de la Salud (2002). *La violencia autoinflingida*. Cap. 7. Informe mundial sobre la violencia y la salud.

Organización Mundial de la Salud (2005). *El suicidio, un problema de salud pública enorme y sin embargo prevenible*. Boletín de Prensa.

Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Dominici, G., Ferracuti, S., Kotzalidis, G.D., et al. (2010). Suicidal behavior and alcohol abuse. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 1392-1431.

Modificar: Qin, P., Agerbo, E., & Mortensen, P.B. (2002). Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*, 360 (9340), 1126-1130.

Rossow, I., Grøholt, B., & Wichstrøm, L. (2005). Intoxicants and suicidal behaviour among adolescents: changes in levels and associations from 1992 to 2002. *Addiction*, 100, 79-85.

Rossow, I., Romelsjö, A., & Leifman, H. (1999). Alcohol abuse and suicidal behaviour in young and middle aged men: differentiating between attempted and completed suicide. *Addiction*, 94(8), 1199-1207.

Ruangkanchanasetr, S., Plitponkarnpim, A., Hetrakul, P., & Kongsakon, R. (2005). Youth risk behavior survey: Bangkok, Thailand. *The Journal of Adolescent Health*, 36(3), 227-235.

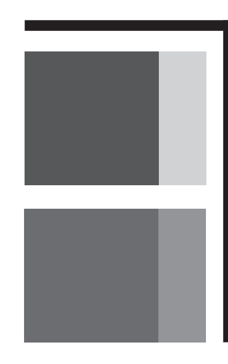
Sánchez-Loyo, L.M., & García de Alba, J.E. Características sociodemográficas y psicopatológicas de pacientes con intento de suicidio en Guadalajara, México. (en prensa).

Sánchez-Loyo, L.M., Martínez Velázquez, E.S., & Ramos-Loyo, J. Funciones ejecutivas con mayor y menor contenido emocional en pacientes con intento de suicidio. (en preparación).

Sher, L. (2006). Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113: 13-22.

Sunnqvist, C., Westrin, A., & Träskman-Bendz, L. (2008). Suicide attempters: biological stressmarkers and adverse life events. *European Archives of Psychiatry on Clinical Neurosciences*, 258, 456-462.

Swift, W., Copeland, J., & Hall, W. (1996). Characteristics of women with alcohol and other drug problems: findings of an australian national survey. *Addiction*, 91(8), 1141-1150.
Tapia Conyer, R., Cravioto, P., De la Rosa, B., Kuri, P., & Gómez Dantés, H. (1995). Encuesta Nacional de Adicciones 1993. *Salud Pública de México*, 37(1), 83-87.
Tomori, M., Kienhorst, M., Wilde, E., & Van den Bout, J. (2001). Suicidal behavior and family factors among deutch and slovenian high school students: a comparison. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(3), 198-203.
Träskman-Bendz, L., Asberg, M., Bertilsson, L., & Thoren, P. (1984). CSF monoamina metabolites of depressed patients during illness and after recovery. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 69, 333-342.
Tráskman-Bendz, L., & Westrin, A. (2001). Stress and suicidal behaviour. En: K. van Heeringen (Ed.), Understanding suicidal behaviour. *The suicidal process approach to research, treatment and prevention (pp. 40-53)*. England: John Wiley & Sons Ltd.
Vajda, J., & Steinbeck, K. (2000). Factors associated with repeat suicide attempts among adolescents. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 437-445.
Van Heeringen, K. (2001). Towards a psychobiological model of the suicidal process. En: K. van Heeringen (Ed.), Understanding suicidal behaviour. The suicidal process approach to research, treatment and prevention (pp. 136-159). England: John Wiley & Sons Ltd.
Van Heeringen, K., Audenaert, K., Van de Wiele, L., & Verstraete, A. (2000). Cortisol in violent suicidal behavior: association with personality and monoaminergic activity. *Journal of Affective Disorders*, 60, 181–189.
Van Praag, H. (2001). About the biological interface between psychotraumatic experiences and affective dysregulation. En: K. van Heeringen (Ed.), *Understanding suicidal behaviour. The suicidal process approach to research, treatment and prevention* (pp. 54- 5). England: John Wiley & Sons Ltd.
Virkkunen, M., Goldman, D., Nielsen, D.A., & Linnoila, M. (1995). Low Brain Serotonin Turnover Rate (Low CSF 5-HIAA) and Impulsive Violence. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 20(4), 271-275.
Wagner, B., Silverman, M.A., & Martin C. (2003). Family factors in youth suicidal behaviors. *American Behavioral Scientist*, 46(9), 1171-1191.
Wagner, B.M., Cole, R.E., & Schwartzman, P. (1995). Psychosocial correlates of suicide attempts among junior and senior high school youth. *Suicide Life Threatening Behavior*, 25(3), 358-72.
Watson, H.E., Kershaw, P.W., & Davies, J.B. (1991). Alcohol problems among women in a general hospital ward. *British Journal of Addiction*, 86, 889-894.
Williams, J.M., & Pollock, L.R. (2001). Psychological aspects of the suicidal process. En: K. van Heeringen (Ed.), *Understanding suicidal behaviour. The suicidal process approach to research, treatment and prevention* (pp. 76-93). England: Wiley.
Wojnar, M., Ilgen, M.A., Czyz, E., Strobbe, S., Klimkiewicz, A., Jakubczyk, A. et al. (2009). Impulsive and non-impulsive suicide attempts in patients treated for alcohol dependence. *Journal of Affective Disorders*, 115 (1-2), 131-139.
Wunderlinch, U., Bronisch, T., Wittchen, H.U., & Carter, R. (2001). Gender differences in adolescents and young adults with suicidal behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 332-339.
Yang, M-S., & Yang, M-J. (2000). Correlated risk factors for suicidal ideation in aboriginal southern Taiwanese women of childbearing age. *Public Health*, 114 (4), 291-294.
Yang, B., & Clum, G.A. (1996). Effects of early negative life experiences on cognitive functioning and risk for suicide: a review. *Clinical Psychological Reviews*, 16(3), 177-195.



Índice

NOTA: Los números de página en **negritas** indican cuadros y en *cursivas* corresponden a figuras.

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

R

S

T

U

V

W

X

Esta obra ha sido publicada por
Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.,
se han terminado los trabajos de la
primera edición el 14 de junio de 2013
en los talleres de Fuentes Impresores, S.A. de C.V.,
Centeno 109, Col. Granjas Esmeralda,
Del. Iztapalapa, C.P. 09810,
México, D. F.

1a edición, 2013

•